



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΕΝΑΡΞΗ ΣΙΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ ΣΤΑ
ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ
ΒΡΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

**ΖΑΓΑΝΑ ΑΝΝΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ
ΤΕ ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων Καθηγητής: Καψωριτάκης Ανδρέας

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής: Οικονόμου Κων/νος

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής: Κουκούλης Γεώργιος

Λάρισα, 2018



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



MASTER'S THESIS

**THE INITIAL STAGES OF FEEDING OF PREMATURE NEWBORN
BABIES AFTER SURGICAL RESTORATION ON NECROTISING
ENTEROCOLITIS AND POSSIBLE APPEARANCE OF SHORT
BOWEL SYNDROME.**

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|--|----|
| Ευχαριστίες..... | 4 |
| Περίληψη | 5 |
| Abstract..... | 6 |
| Εισαγωγή | 7 |
| Κεφάλαιο 1 ^ο : Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα σε πρόωρα νεογνά..... | 9 |
| 1.1 Προωρότητα | 9 |
| 1.2 Ορισμός..... | 10 |
| 1.3 Επιδημιολογία | 12 |
| 1.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες | 13 |
| 1.5 Αιτιολογία | 15 |
| 1.6 Παθογένεια (Παθοφυσιολογία) | 18 |
| Κεφάλαιο 2 ^ο : Αντιμετώπιση της Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας σε πρόωρα νεογνά | 21 |
| 2.1 Κλινική Εικόνα..... | 21 |
| 2.2 Διάγνωση..... | 22 |
| 2.3 Θεραπεία | 27 |
| 2.3.1 Συντηρητική θεραπεία | 28 |
| 2.3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση | 30 |
| 2.3.3 Νέες ιατρικές θεραπείες υπό έρευνα..... | 34 |
| 2.3.4 Υποσχόμενες θεραπείες..... | 34 |
| 2.4 Πρόληψη | 36 |
| 2.5 Πρόγνωση | 37 |
| Κεφάλαιο 3 ^ο : Έναρξη εντερικής σίτισης μετά από τη Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα σε πρόωρα νεογνά | 38 |
| Κεφάλαιο 4 ^ο : Επιπλοκές Χειρουργείου σε Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα σε πρόωρα νεογνά | 44 |
| 4.1 Σύνδρομο βραχέος εντέρου..... | 48 |
| Συμπεράσματα..... | 57 |
| Βιβλιογραφία | 58 |

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία με θέμα: «Εναρξη σίτισης μετά από χειρουργική αποκατάστασης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (Πρόωρα) και πιθανή εμφάνιση του συνδρόμου του βραχέος εντέρου», πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο», του τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Και πρώτα απ' όλα, στον επιβλέπων καθηγητή μου, κ. Οικονόμου Κων/νο & Καψωριτάκη Ανδρέα, για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, καθώς και την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση, που μου παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ηθική και υλική συμπαράσταση, που μου έδειξε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου και να τους αφιερώσω αυτή την εργασία.

Περίληψη

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι μια νεογνική φλεγμονώδης νόσος, που εμφανίζεται στα πρόωρα βρέφη. Στα πρώτα στάδια της, η διαχείριση της NEK γίνεται σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, ανάπαυση του εντέρου και μητρικό θηλασμό. Η μόνη απόλυτη ένδειξη για χειρουργική επέμβαση είναι η διάτρηση του εντέρου. Υπάρχουν αρκετές σχετικές ενδείξεις για τη χειρουργική επέμβαση βάσει των κλινικών, των βιοχημικών και των ακτινολογικών δεικτών.

Η περιτοναϊκή πλύση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαδικασία διάσωσης ή οριστικής διαχείρισης σε ορισμένες περιπτώσεις. Η πιο κοινή προσέγγιση είναι η εκτομή του εντέρου με τον σχηματισμό εντεροστομίας. Σε σοβαρή NEK, χρησιμοποιείται η μέθοδος “clip and drop”. Η λαπαροτομία έχει περιορισμένο ρόλο και δεν είναι διαδεδομένη. Οι χειρουργικές επιπλοκές της NEK περιλαμβάνουν νοσήματα σχετικά με τη στομία, διαρροή / στένωση, σύνδρομο του βραχέος εντέρου κλπ.

Διαφορετικοί τύποι εντερικής διατροφής μπορεί να επηρεάσουν την έναρξη ή την εξέλιξη της NEK. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα παρασκευάσματα για βρέφη με βάση το γάλα βοοειδών προκαλούν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της NEK σε πρόωρα βρέφη από ότι το ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο γιατί το μητρικό συνδέεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Πρόσφατα έχει αποδειχτεί ότι η στοιχειακή διατροφή είναι χρήσιμη, μετά από χειρουργική επέμβαση σε NEK, καθώς τα θρεπτικά συστατικά απορροφώνται πιο εύκολα από το έντερο.

Λέξεις – κλειδιά: νεκρωτική εντεροκολίτιδα, εντερική σίτιση, σύνδρομο βραχέος εντέρου, προωρότητα

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a neonatal inflammatory disease that appears in preterm infants. In the early stages, the management of NEC is held with the usage of antibiotics of wide spectrum, bowel rest and breastfeeding. The only indication for surgical intervention is the gastrointestinal perforation. There are several relevant indications for surgical intervention which based on clinical, biochemical and radiological indicators.

Peritoneal Dialysis can be used as a rescue or final management procedure in many cases. The most common approach is the enterectomy with the shapping of enterostomy. In severe NEC, the "clip and drop" method is used. Laparotomy has a limited role and is not widespread. The surgical complications of NEC include diseases with regard to the stoma, leakage / stenosis, short bowel syndrome etc.

Different types of intestinal diet may affect the beginning or the progression of NEC. Several studies have shown that infant formulas based on bovine milk cause higher frequency of appearance of NEC in premature infants than human milk. However, it is not clear how maternal milk connected with lower frequency of appearance of disease. Recently, it is shown that elemental nutrition is useful after surgery in NEC, as the nutrients are absorbed more easily.

Key words: necrotizing enterocolitis, intestinal feeding, short bowel syndrome, prematurity

Εισαγωγή

Μια σοβαρή επιπλοκή, που μπορεί συμβεί στα πρόωρα νεογνά στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), αποτελεί η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (necrotizing enterocolitis). Πρόκειται για μία νόσο, που οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, μπορεί να προσβάλλει και το λεπτό και το παχύ έντερο και προκαλεί οξεία νεκρωτική ισχαιμία [1]. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα προσβάλλει κυρίως το 90% των πρόωρων νεογνών με εξαιρετικά χαμηλό βάρος (<1000gr.) και μικρή ηλικία κύησης (<28 εβδομάδες) και το 10% των τελειόμηνων [2].

Η θεραπεία της νόσου πραγματοποιείται φαρμακευτικά και χειρουργικά [3,4]. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Όταν τα νεογνά παρουσιάζουν συμπτώματα, όπως άπνοια, βραδυκαρδία, κοιλιακή διάταση και γαστρικά υπόλοιπα, η νόσος αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά γιατί είναι στο αρχικό της στάδιο. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται όταν νεκρώνεται το έντερο ή έχει υποστεί διάτρηση. Επίσης, χειρουργείο πραγματοποιείται όταν έχει αποτύχει η φαρμακευτική θεραπεία [5]. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης επιλέγεται με βάση το στάδιο της νόσου. Αρχικά, γίνεται παροχέτευση υγρών με την εισαγωγή ειδικών καθετήρων (penrose drains), αν, όμως, αποτύχει αυτή η μέθοδος, τότε πραγματοποιείται μερική ή η ολική αφαίρεση του πάσχοντος εντέρου.

Όπως προαναφέρθηκε, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, με κύριους παράγοντες κινδύνου την προωρότητα, η οποία σχετίζεται με την ανωριμότητα του γαστρεντερικού συστήματος και το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού. Επίσης, η σίτιση, οι λοιμογόνοι παράγοντες και η φλεγμονή προκαλούν ισχαιμία στο έντερο. Επιπλέον, η χρήση κορτικοστεροειδών και κοκαΐνης από τη μητέρα, όπως και η υπέρταση και η αποκόλληση του πλακούντα, αποτελούν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου [6].

Η εντερική σίτιση του προώρου νεογνού με μητρικό γάλα ή τεχνητό αποτελεί επιβαρυντικός παράγοντας εμφάνισης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι το μητρικό γάλα ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, χωρίς όμως να αποκλείει την εκδήλωσή της, μιας και είναι πολυπαραγοντική πάθηση. Το μητρικό γάλα περιλαμβάνει ανοσολογικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, που μειώνουν τη σοβαρότητα της νόσου ή αποτρέπουν την εμφάνισή της. Η έναρξη σίτισης του νεογνού, μετά από χειρουργική επέμβαση στη νόσο, πραγματοποιείται με στοιχειακή δίαιτα, με διάλυμα που περιλαμβάνει αμινοξέα ή υδρολυμένη καζεΐνη, με μαλτοδεξτρίνες και λιπίδια μέσω των αλυσίδων. Γενικά, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της λακτόζης κατά την ανάρρωση [6].

Μετά τη χειρουργική επέμβαση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας μπορεί να συμβούν πολλές επιπλοκές στην υγεία του νεογνού. Μία από αυτές είναι το σύνδρομο του βραχέος εντέρου, που εμφανίζεται ύστερα από εκτομή του εντέρου πάνω από 70% [2]. Το σύνδρομο του βραχέος εντέρου έχει σαν αρνητικό επακόλουθο τη δυσαπορρόφηση, λόγω της μείωσης του μεγέθους του εντέρου και της απώλειας της λειτουργικότητάς του από την αφαίρεση των τμημάτων του [7].

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα των προώρων βρεφών είναι μια νόσος που έχει μελετηθεί διεξοδικά και για πολλά χρόνια από την επιστημονική κοινότητα. Εντούτοις, με την εξέλιξη της τεχνολογίας και τη βελτίωση των παροχών υγείας, τα νέα δεδομένα παρουσιάζουν συνεχώς ενδιαφέρον προς μελέτη. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των τρόπων αποκατάστασης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε πρόωρα νεογνά και η διερεύνηση της έναρξης σίτισης και της εμφάνισης του συνδρόμου του βραχέος εντέρου.

Η εργασία απαρτίζεται από 4 κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά για τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, την επιδημιολογία της, την αιτιολογία της και την παθογένειά της. Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναλύονται η διάγνωση, η θεραπεία και η πρόγνωση και πρόληψη της νόσου. Στο τρίτο κεφάλαιο, παρουσιάζεται η έναρξη σίτισης των νεογνών με νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Τέλος, στο τέταρτο κεφάλαιο, αναφέρονται οι επιπλοκές της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και συγκεκριμένα το σύνδρομο του βραχέος εντέρου.

Κεφάλαιο 1^ο: Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα σε πρόωρα νεογνά

1.1 Προωρότητα

Η πρόωρη γέννηση, γνωστή και ως προωρότητα, είναι η γέννηση ενός βρέφους σε ηλικία κύησης μικρότερη από 37 εβδομάδες. Η αιτία της πρόωρης γέννησης δεν είναι συχνά γνωστή. Οι παράγοντες κινδύνου, συνήθως, περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, την υψηλή αρτηριακή πίεση, την πολύδυμη εγκυμοσύνη, την παχυσαρκία, τις κολπίτιδες, το κάπνισμα και το στρες. Εκτιμάται ότι, τουλάχιστον, το 75% των πρόωρων βρεφών θα επιβιώσουν με την κατάλληλη θεραπεία.

Η πρόωρη γέννηση είναι η πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου στα βρέφη παγκοσμίως. Περίπου 15 εκατομμύρια βρέφη είναι πρόωρα κάθε χρόνο (5% έως 18% όλων των γεννήσεων). Περίπου το 0,5% των γεννήσεων είναι εξαιρετικά πρόωρες [8]. Σε πολλές χώρες, τα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων αυξήθηκαν μεταξύ των δεκαετιών 1990 και 2010. Οι επιπλοκές από τις πρόωρες γεννήσεις οδήγησαν σε 0,81 εκατομμύρια θανάτους το 2015 από 1,57 εκατομμύρια το 1990 [9].

Οι ιατρικές εξελίξεις έχουν βελτιώσει το ρυθμό επιβίωσης για τα πρόωρα βρέφη. Ωστόσο, η επιβίωση σε πολλές περιπτώσεις έχει συσχετιστεί με επιπλοκές στην υγεία και στην ανάπτυξη του παιδιού. Η προωρότητα αποτελεί κύρια αιτία της γέννησης βρεφών με χαμηλό βάρος, που είναι επιβαρυντικός παράγοντας για την υγεία του παιδιού. Αν και το χαμηλό βάρος γέννησης δεν είναι άμεση αιτία θνησιμότητας, η βιβλιογραφία δείχνει ότι σχετίζεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας, τις καρδιαγγειακές διαταραχές, την ελαττωμένη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, την περιορισμένη ικανότητα μετριασμού της φλεγμονής και των λοιμώξεων και τις νευρολογικές διαταραχές [10].

Το χαμηλό βάρος γέννησης (1500-2499 g), το πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Very Low Birth Weight - VLBW) (1000-1499 g) και το εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (Extremely Low Birth Weight - ELBW) (<1000 g) έχουν συνδεθεί με πολλές νοσηρότητες, όπως χρόνια πνευμονοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, και νεκρωτική εντεροκολίτιδα [11].

1.2 Ορισμός

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK – Necrotizing EnteroColitis - NEC) είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, όπου σε μεγάλο βαθμό συμβαίνει σε πρόωρα βρέφη με ευρύ φάσμα επιπτώσεων, από τον ελάχιστο τραυματισμό, που περιορίζεται στο βλεννογόνο του εντέρου, έως την εκτεταμένη νέκρωση του τοιχώματος του εντέρου και τη διάτρηση. Η νέκρωση του εντέρου είναι η συνηθέστερη αιτία θανάτου, που συμβαίνει σε πρόωρα βρέφη και ειδικότερα σε βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος [12]. Παρόλο που η έγκαιρη αναγνώριση και η επιθετική θεραπεία αυτής της διαταραχής έχει βελτιωθεί με βάση τα κλινικά αποτελέσματα μελετών, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα αντιπροσωπεύει μια σημαντική επιπλοκή στα επιζώντα βρέφη στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών.

Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1965 από τους Mizrahi και συνεργάτες [13]. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και τραυματισμό του εντέρου, που μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση και, ενδεχομένως, σε διάτρηση του εντέρου [14,15]. Η διάγνωση της νόσου καθορίζεται, συνήθως, με τη χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων Bell [16]. Τα ήπια περιστατικά της NEK μπορεί να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με την παρακράτηση των εντερικών τροφών, την αποσυμπίεση του στομάχου με ρινογαστρικό σωλήνα και την έναρξη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Οι προχωρημένες περιπτώσεις, ωστόσο, μπορεί να οδηγήσουν σε χειρουργική επέμβαση και σε εκτεταμένη εντερική νέκρωση (NEC totalis) και θάνατο [14].

Τα συμπτώματα παρατηρούνται σε πρόωρα βρέφη και ο χρόνος της έναρξης είναι γενικά αντιστρόφως ανάλογος με την ηλικία κύησης (δηλαδή, όσο νωρίτερα γεννιέται το νεογνό, τόσο πιο εμφανείς είναι οι ενδείξεις). Τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τη δυσανεξία στην εντερική σίτιση και την αποτυχία ανάπτυξης, τα αυξημένα γαστρικά υπολείμματα, την κοιλιακή διάταση και τα αιματηρά κόπρανα. Σε προχωρημένο στάδιο

της νόσου εμφανίζεται ερύθημα στο δέρμα του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος, βραδυκαρδία, λήθαργος, διαταραχές της θερμοκρασίας, υπόταση, ολιγουρία κ.ά. Σημειώνεται ότι οι κλινικές εκδηλώσεις αρχίζουν έπειτα από την έναρξη της εντερικής σίτισης. Τα συμπτώματα μπορεί να προχωρήσουν γρήγορα στον κοιλιακό αποχρωματισμό με εντερική διάτρηση, περιτονίτιδα και συστηματική υπόταση που απαιτεί εντατική ιατρική υποστήριξη [17].

Τα συμπτώματα σε ορισμένα βρέφη δεν εκδηλώνονται κλινικά και μπορεί να αναπτύξουν σηπτική κατάσταση, χωρίς να έχει διαγνωστεί η νόσος. Η πάθηση μπορεί να εξελιχτεί ραγδαία από την ήπια μορφή της στη βαριά μέσα σε 72 ώρες. Τα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να είναι φυσιολογικά ή μπορεί να υπάρχει ουδετεροπενία, θρομβοπενία, οξέωση, αναιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Τα βρέφη στη βαριά μορφή της νόσου παρουσιάζουν διαταραχές στην αιμόσταση και παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης [18].

1.3 Επιδημιολογία

Η πραγματική επίπτωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι άγνωστη λόγω των ανεπαρκών αξιόπιστων δεδομένων. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα εμφανίζεται σε 1 έως 3 ανά 1.000 γεννήσεις και είναι η πιο κοινή γαστρεντερική νόσος έκτακτης ανάγκης σε πρόωρα βρέφη [19].

Σε παγκόσμια κλίμακα, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι έως και 13% μεταξύ των βρεφών που γεννήθηκαν ≤ 33 εβδομάδες κύησης ή των βρεφών με βάρος γέννησης ≤ 2500 g [12, 17, 20]. Παρόλο που επιβιώνουν όλο και περισσότερα (εξαιρετικά) πρόωρα βρέφη, ο αριθμός των θανάτων που αποδίδονται στη νόσο αυξάνεται [21]. Τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από 15% έως 30% [22].

Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας εμφανίζεται μεταξύ των πρόωρων βρεφών, ένας μικρός αριθμός βρεφών που γεννιούνται κατά τη διάρκεια ή ≥ 35 εβδομάδων κύησης αναπτύσσουν γαστρεντερικά συμπτώματα νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και από άλλα νοσήματα, όπως η συγγενής καρδιακή νόσος, η περιγεννητική ασφυξία, η πολυκυτταραιμία, η σηψαιμία και η αναπνευστική νόσος [23].

1.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Είναι γενικά αποδεκτό ότι για τους παράγοντες κινδύνου, που οδηγούν στην ανάπτυξη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα στοιχεία. Η νόσος είναι πολυπαραγοντική και η αποσαφήνιση των προδιαθεσικών παραγόντων είναι αρκετά δύσκολη. Στην παρούσα ενότητα θα γίνει προσπάθεια να παρουσιαστούν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την νεκρωτική εντεροκολίτιδα, στον πίνακα 1, που ακολουθεί [24].

| Πίνακας 1: Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας |
|--|
| <i>A. Μητρικοί και μαιευτικοί παράγοντες</i> |
| 1. Ηλικία μητέρας 2. Πολύδυμη κύηση 3. Αίτια πρόωρου τοκετού (προεκλαμψία, πρόωρη ρήξη μεμβρανών κα) 4. Καισαρική τομή 5. Χρήση αντιβιοτικών, στεροειδών, ηρωίνης 6. Χorioαμνιονίτιδα 7. Υπέρταση 8. Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων |
| <i>B. Νεογνικοί παράγοντες</i> |
| 1. Χαμηλό βάρος γέννησης 2. Προωρότητα 3. Φύλο του βρέφους (η νεκρωτική εντεροκολίτιδα εμφανίζεται περισσότερο στα αγόρια) 4. Βαθμολογία Apgar <7 |

5. Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοσφαιρίνης
6. Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων
7. Μεταγεννητική συστηματική λοίμωξη / σήψη
8. Χρήση στεροειδών και ινδομεθακίνης/ιβουπροφαίνης μεταγεννητικά
9. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσφορίας
10. Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
11. Ενδοκοιλιακή αιμορραγία
12. Μεγάλη χρονική διάρκεια νοσηλείας

1.5 Αιτιολογία

Η προωρότητα είναι ένας παράγοντας κινδύνου, που σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, σε μεγάλο βαθμό εξαιτίας της υπανάπτυξης του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανομοιογένεια των πνευμόνων, ένα πρόβλημα που αφορά ειδικά τα βρέφη που γεννιούνται <32 εβδομάδες κύησης, έχει ως αποτέλεσμα την εξασθενημένη ανταλλαγή αερίων και την ανεπαρκή οξυγόνωση των ιστών [25]. Οι καρδιακές επιπλοκές λόγω της προωρότητας περιορίζουν τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου και των θρεπτικών ουσιών σε άλλους ιστούς και όργανα [26].

Η λειτουργικότητα του εντέρου, επίσης, προκαλεί ανησυχία. Το πρόωρο έντερο χαρακτηρίζεται από μειωμένο περισταλτισμό, η στιβάδα του βλεννογόνου είναι λεπτή, οι στενές ενώσεις είναι μειωμένες, η απόπτωση των εντεροκυττάρων είναι αυξημένη και η αναγέννηση των εντεροκυττάρων είναι μειωμένη. Αυτές οι ανεπάρκειες μπορεί να οδηγήσουν σε ένα "διαπερατό" εμπόδιο στο έντερο, διευκολύνοντας έτσι τη διείσδυση βακτηρίων από τον αυλό. Η μειωμένη δομική ακεραιότητα και λειτουργικότητα του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή πέψη και την απορρόφηση της ενέργειας, των πρωτεϊνών και άλλων θρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την ανοσοπροστασία [27].

Ένα πρόωρο ανοσοποιητικό σύστημα δεν μπορεί εύκολα να ανιχνεύσει παθογόνους παράγοντες και να προστατεύσει από μολύνσεις τον οργανισμό, λόγω των πολλαπλών συναφών παραγόντων όπως: 1) η μειωμένη παραγωγή IgA, IgM, IgG και defensins, 2) οι μεταβολές στην έκφραση των υποδοχέων τύπου Toll (TLRs), ειδικά TLR4 και TLR9, που εμπλέκονται στην αναγνώριση των παθογόνων μικροοργανισμών και στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος [28, 29] και 3) η ρύθμιση των

προφλεγμονωδών TLRs και / ή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNP-α, IL-6, IL-8 και IL-1β [27]. Οι παράγοντες αυτοί αυξάνουν την ευαισθησία του πρόωρου βρέφους στις λοιμώξεις και τις νόσους, και ιδιαίτερα στη νεκρωτική εντεροκολίτιδα.

Τα βρέφη με υψηλή κλινική οξύτητα ή σοβαρές συννοσηρότητες ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Οι χαμηλές βαθμολογίες Apgar κατά τη γέννηση, οι καρδιακές βλάβες, η απόφραξη του εντέρου, η χρήση ινóτροπων και η μειωμένη αναπνευστική λειτουργία είναι μερικοί παράγοντες [27]. Ιατρικά συμβάντα ή φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη διάχυση στο έντερο ή τον κορεσμό του αίματος με οξυγόνο έχουν, επίσης, συνδεθεί με τη νόσο [14]. Η μειωμένη παροχή του οξυγόνου στα μιτοχόνδρια κατά τη διάρκεια των υποξικών καταστάσεων παράγει διάφορα είδη οξυγόνου, τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν την κινάση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης, μέσω καναλιών, εξαρτώμενων από το ασβέστιο. Η κινάση που ενεργοποιείται από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη μειώνει την κατανάλωση ενέργειας των αναβολικών μηχανισμών, όπως η δραστηριότητα $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$ και ευνοεί τις καταλυτικές διεργασίες σε μια προσπάθεια εξοικονόμησης ενέργειας [30].

Αυτές οι ενδοκυτταρικές αποκρίσεις μπορεί να είναι το βήμα για την έναρξη της νόσου. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό το καταβολικό οξειδωτικό σύστημα μπορεί να αποτύχει στη διατήρηση της πεπτικής και απορροφητικής λειτουργικότητας και της κυτταρικής ακεραιότητας και να αυξήσει την ευαισθησία του εντέρου σε ανεξέλεγκτη φλεγμονή και νέκρωση [31].

Για τα πρόωρα βρέφη, η υποξία - ισχαιμία και οι αναπνευστικές επιπλοκές, όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, περιορίζουν την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έντερο. Τα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα, όπως οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (π.χ. ινδομεθακίνη), που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των καρδιακών επιπλοκών σε πρόωρα βρέφη, μπορούν επίσης να βλάψουν την διάχυση του εντέρου [32]. Σε ένα περιβάλλον υποξικού εντέρου, η εισαγωγή των εντερικών θρεπτικών ουσιών μπορεί να προκαλέσει την χρήση του οξυγόνου για την πέψη εις βάρος της διατήρησης του φυσικού φραγμού του εντερικού τοιχώματος [33].

Στο επίπεδο του ιστού, οι υποξικές καταστάσεις ή τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου που

απαιτούνται για την παραγωγή ενέργειας, την παραγωγή ανοσοκυττάρων, την δημιουργία πρωτεϊνών μεμβράνης για την προστασία της ακεραιότητας του εντέρου και διεξαγωγή διαδικασιών πέψης και απορρόφησης. Επομένως, η ανικανότητα να διατηρηθεί η δομή και η λειτουργία του τοιχώματος του εντέρου εξαιτίας της υποδιαπόλωσης μπορεί να είναι αιτία εμφάνισης της νόσου [31].

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η νεκρωτική εντεροκολίτιδα εμφανίζεται μόνο όταν τα βρέφη έχουν σιτιστεί εντερικά [27]. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με το μικροβιακό φορτίο του εντέρου. Τα πρόωρα βρέφη έχουν μικρότερη ποικιλότητα μικροβίων και υψηλότερη αναλογία δυνητικά επιβλαβών ειδών, όπως του Πρωτέα [5]. Η μη αποτελεσματική πέψη και η απορρόφηση των εντερικών τροφών στον αυλό του εντέρου επιτρέπει στην μικροβιακή χλωρίδα να χρησιμοποιεί τα θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξή τους και τον πολλαπλασιασμό τους [34]. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη σε συνδυασμό με το υποανάπτυκτο ανοσοποιητικό σύστημα και της δομής του εντέρου μπορεί να διευκολύνει τη βακτηριακή προσκόλληση στο τοίχωμα του εντέρου και την αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου. Η μετατόπιση των βακτηρίων μπορεί με τη σειρά τους να ξεκινήσει τις φλεγμονώδεις διαδικασίες, που εμπλέκονται στη νεκρωτική εντεροκολίτιδα [31].

Οι αναστολές της αντλίας πρωτονίων ή οι αναστολές H₂ έχουν συνδεθεί με τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα εξαιτίας των αλλαγών στην εντερική μικροχλωρίδα [5]. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι σαφής, αλλά οι ερευνητές υποπτεύονται ότι οι αναστολές H₂ αυξάνουν το εντερικό pH, προάγοντας έτσι την ανάπτυξη των Πρωτέων και την υπερανάπτυξη της μικροβιακής χλωρίδας. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των μικροβίων και του εντερικού επιθηλίου έχει συσχετιστεί με αυξημένα λευκοκύτταρα, υποδεικνύοντας φλεγμονή του βλεννογόνου [35]. Αυτή η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει τη νόσο.

1.6 Παθογένεια (Παθοφυσιολογία)

Οι κύριοι παράγοντες που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι η υπερδραστηριότητα του πρόωρου εντέρου, η εντερική σίτιση και η εντερική μικροχλωρίδα.

Υπερδραστηριότητα του πρόωρου εντέρου

Είναι γεγονός ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ του ώριμου εντέρου και του εντέρου ενός πρόωρου βρέφους. Μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές στον βακτηριακό αποικισμό, τη μικροκυκλοφορητική διάχυση και την ωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου [36]. Αυτές οι διαφορές μπορούν να είναι εκείνες που προκαλούν την παθογένεια της νόσου και αποδεικνύουν την πολυπαραγοντική της φύση.

Η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα 4 Tolllike (TLR4) στο πρόωρο έντερο αντανακλά τη λειτουργία των εκδηλώσεων του στην ρύθμιση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εντέρου [37]. Κατά τον πρόωρο τοκετό, τα εντερικά επίπεδα του TLR4 παραμένουν αυξημένα και η ενεργοποίηση του TLR4 στην επένδυση του πρόωρου εντέρου από τα Gram αρνητικά βακτήρια που αποικίζουν, οδηγεί σε διάφορες επιβλαβείς επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκυτταρικής απόπτωσης, της εξασθένησης της βλεννογονικής επούλωσης και της ενισχυμένης προφλεγμονώδους κυτοκίνης, τα οποία συνολικά οδηγούν στην ανάπτυξη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [38].

Επίσης, η μετάθεση των Gram αρνητικών βακτηριδίων μέσω του βλεννογόνου του εντέρου οδηγεί σε ενεργοποίηση του TLR4 στην επένδυση του ενδοθηλίου του πρόωρου εντέρου, με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος και την ανάπτυξη του εντέρου, με επακόλουθη τη νέκρωση και την ισχαιμία [39]. Αυτή η εξήγηση για την παθογένεια της νόσου, που ονομάζεται "υπόθεση διασταύρωσης" εξηγεί εν μέρει τους λόγους, όπου

το πρόωρο βρέφος κινδυνεύει από την ανάπτυξη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και γιατί η νόσος παρατηρείται μετά από βακτηριακή αποικιοποίηση.

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν πρόσθετοι παράγοντες που διαφέρουν μεταξύ του πρόωρου και του πλήρους ανεπτυγμένου εντέρου, και αυτοί είναι:

- το υψηλό επίπεδο του κυτταρικού ενδοπλασματικού δικτυωτού μέσα στο πρόωρο έντερο που αυξάνει την πιθανότητα απόπτωσης του επιθηλίου [40]
- η μειωμένη παραγωγή βλέννας στο πρόωρο έντερο, που οδηγεί σε ανεπαρκή μηχανική προστασία [37]
- η μειωμένη κάθαρση των περιεχομένων του αυλού του εντέρου, λόγω της μειωμένης κινητικότητας [41]
- η μειωμένη πέψη και απορρόφηση, ως αποτέλεσμα της δράσης των εντεροκυττάρων [42]
- ο αυξημένος μικροαγγειακός τόνος εντός του πρόωρου μεσεντερίου [43]
- η παρουσία ανεξερευνήτων στενών κόμβων [44].

Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να καταστήσουν το έντερο σε κίνδυνο προφλεγμονώδους σηματοδότησης, βακτηριακής μετατόπισης και ανάπτυξης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [45]. Επιπλέον, τα T λεμφοκύτταρα έχουν αποδειχθεί ότι συμμετέχουν στην προσαρμογή του πρόωρου εντερικού βλεννογόνου στον βακτηριακό αποικισμό και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της πάθησης [46]. Επίσης, διάφοροι ερευνητές έχουν προσδιορίσει την αυξημένη έκφραση και λειτουργία του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο βλεννογόνο, με επακόλουθο τον τραυματισμό και την δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού, που συνδέονται με τη νόσο. Επιπροσθέτως, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί την έκφραση και σηματοδότηση του TLR4 [45].

Εντερική σίτιση

Έχουν υπάρξει 2 γνωστές συνθήκες σχετικά με τη σχέση μεταξύ της εντερικής σίτισης και της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, οι οποίες κυριαρχούν σε πρόωρα βρέφη που τρέφονται εντερικά [47]. Μία σειρά προστατευτικών συστατικών που περιέχονται στο μητρικό γάλα μπορούν να είναι προληπτικά στοιχεία για την εμφάνιση της πάθησης ή για την θεραπεία [48]. Πρόσφατες έρευνες πρότειναν τις επιγενετικές επιδράσεις του

ανθρώπινου γάλακτος στην εντερική γενωμική δομή [49]. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στην παθογένεια της νόσου, όπως η εντερική μικροχλωρίδα και η εντερική σπληνική διάχυση έχει αλληλεπίδραση με τον εντερικό τύπο διατροφής [50].

Εντερική μικροχλωρίδα

Ο τρόπος με τον οποίο τα βακτηριακά παθογόνα εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι ακόμη ασαφής [47]. Σημαντικές ενδείξεις σχετικά με τη συμμετοχή των βακτηρίων είναι η εμφάνιση της νόσου σε διαφορετικές περιπτώσεις από ξεχωριστούς μικροοργανισμούς που αναπτύσσονται, ώστε κάποιος να μην μπορεί να ισχυριστεί ότι η ανάπτυξη της νόσου οφείλεται σε ένα ξεχωριστό βακτηριακό παράγοντα. Επίσης, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η ενδοτοξιναιμία και η περιεκτικότητα σε υδρογόνο 30%, απέδειξαν τη συσχέτιση των βακτηρίων με την παθογένεια της νόσου. Πρόσφατες μελέτες υποστήριξαν ότι η βακτηριακή ποικιλομορφία στην μικροχλωρίδα του εντέρου εξαφανίστηκε λίγο πριν την έναρξη της πάθησης με την ακόλουθη κυριαρχία των παθογόνων βακτηρίων [51].

Κεφάλαιο 2^ο: Αντιμετώπιση της Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας σε πρόωρα νεογνά

2.1 Κλινική Εικόνα

Η πλειοψηφία των πρόωρων βρεφών, που εμφανίζουν νεκρωτική εντεροκολίτιδα, είναι γενικά υγιή. Εντούτοις, η νόσος εξελίσσεται. Το πιο συχνό σημείο της νόσου είναι μια ξαφνική αλλαγή στην ανοχή κατά την σίτιση, που μπορεί να εκδηλωθεί από πολυάριθμες κλινικές ενδείξεις, οι οποίες είναι:

- Κοιλιακά συμπτώματα, που περιλαμβάνουν διαταραχές, όπως τα γαστρικά υπολείμματα, την ευαισθησία, τον έμετο (συνήθως ογκώδη), την διάρροια, την αιμορραγία από το ορθό και την αφυδάτωση [52]. Επίσης, άλλα συμπτώματα είναι το ερύθημα του κοιλιακού τοιχώματος, ο κριγμός και η σκλήρυνση της περιοχής λόγω της φλεγμονής.
- Αλλά ευρήματα περιλαμβάνουν την άπνοια, την αναπνευστική ανεπάρκεια, τον λήθαργο ή την αστάθεια της θερμοκρασίας. Η υπόταση που προκύπτει από το σηπτικό σοκ μπορεί να είναι παρούσα στις πιο σοβαρές περιπτώσεις. Περίπου 20-30% των βρεφών εμφανίζουν βακτηριαιμία [53].

Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως 7-12 ημέρες μετά την γέννηση [54] και σχετίζονται αντιστρόφως με την ηλικία κύησης (Gestational Age - GA) [13]. Η καθυστερημένη εκδήλωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας στα πιο πρόωρα βρέφη μπορεί να οφείλεται στη μη πλήρη ανάπτυξη του εντέρου και σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. έκθεση σε αντιβιοτικά ευρέως φάσματος), με

αποτέλεσμα τη μικροβιακή δυσβολία, καθώς και σε παράγοντες, που αφορούν την φλεγμονή και την ανοσολογική απόκριση.

Τα εργαστηριακά ευρήματα των βρεφών, που παρουσιάζουν νεκρωτική εντεροκολίτιδα, περιλαμβάνουν συχνά αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, ενδείξεις διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (Disseminated Intravascular Coagulation - DIC) και στο 20% των περιπτώσεων θετική καλλιέργεια αίματος [55].

2.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας στα πρόωρα νεογνά βασίζεται στην παρουσία των κλινικών χαρακτηριστικών και τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου. Παρόλο που οι εργαστηριακές εξετάσεις δεν χρησιμοποιούνται γενικά για τη διάγνωση της νόσου, λόγω της έλλειψης εξειδίκευσης, εντούτοις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υποστηρίξουν την κλινική διάγνωση και τη σταδιοποίηση της ασθένειας.

Η διάγνωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας πραγματοποιείται με βάση συγκεκριμένων σταδίων (Στάδια κατά Bell), τα οποία είναι [22]:

1. Στάδιο 1^ο Bell (υποψία για ασθένεια):

- Ήπια συστηματικά συμπτώματα (άπνοια, λήθαργος, επιβράδυνση καρδιακού ρυθμού, αστάθεια της θερμοκρασίας)
- Ήπια εντερικά σημεία (κοιλιακή διαταραχή, αυξημένα γαστρικά υπολείμματα, αιματηρά κόπρανα)
- Μη ειδικά ή κανονικά ακτινολογικά σημεία

2. Στάδιο 2^ο Bell (παρουσία ασθένειας):

- Ήπια έως μέτρια συστηματικά σημεία
- Πρόσθετες εντερικές ενδείξεις (απουσία εντερικού ήχου, κοιλιακή ευαισθησία)
- Ειδικά ακτινολογικά σημεία (αέρας στο έντερο ή στην πυλαία φλέβα)
- Εργαστηριακές μεταβολές (μεταβολική οξέωση, πολύ λίγα αιμοπετάλια στην κυκλοφορία του αίματος)

3. Στάδιο 3^ο Bell (προχωρημένη ασθένεια):

- Σοβαρά συστηματικά σημεία (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- Πρόσθετα εντερικά σημεία (έντονη κοιλιακή διαταραχή, περιτονίτιδα)

- Σοβαρά ακτινολογικά σημάδια (αέρας στο περιτόναιο)
- Πρόσθετες εργαστηριακές μεταβολές (μεταβολική και αναπνευστική οξέωση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη).

Απεικονιστικός έλεγχος

Η κοιλιακή απεικόνιση είναι σημαντική για την πραγματοποίηση της διάγνωσης της NEK. Συγκεκριμένα, η παρουσία αέρα στο έντερο στην κοιλιακή απεικόνιση αποτελεί κριτήριο για την διάγνωση. Η απλή ακτινογραφία προτιμάται πιο συχνά, δεδομένου ότι αποτελεί το θεμέλιο για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση και είναι άμεσα διαθέσιμη. Ωστόσο, η υπερηχογραφία Doppler χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τη διάγνωση, ειδικά όταν υπάρχουν αμφιλεγόμενα ευρήματα στην απλή ακτινογραφία.

Η απλή ακτινογραφία χρησιμοποιείται συνήθως για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, όπως και για την παρακολούθηση της πορείας της. Ωστόσο, συχνά δεν έχει ευαισθησία και ειδικότητα [56]. Επιπλέον, η κοιλιακή ακτινογραφία δεν είναι τόσο ευαίσθητη σε εξαιρετικά πρόωρα βρέφη (ηλικία κύησης <28 εβδομάδες), καθώς τα ακτινολογικά ευρήματα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία κύησης. Σε μία μελέτη παρατήρησης σε 202 βρέφη με νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η παρουσία αέρα στο έντερο (pneumatosis intestinalis) ανιχνεύθηκε σε όλα τα βρέφη με ηλικία κύησης ≥ 37 εβδομάδες αλλά ήταν παρόν μόνο στο 29% των βρεφών με ηλικία κύησης ≤ 26 εβδομάδες [57]. Ο αέρας στην πυλαία φλέβα ήταν, επίσης, συχνότερα παρόν σε βρέφη ≥ 37 εβδομάδων σε σύγκριση με αυτά των ≤ 26 εβδομάδων κύησης.

Ένα άλλο μέσο για την διάγνωση και τη διαχείριση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι η κοιλιακή υπερηχογραφία [58, 59]. Τα πλεονεκτήματα της υπερηχογραφίας σε σχέση με την απλή ακτινογραφία περιλαμβάνουν [60]:

- Ο υπέρηχος είναι πιο ευαίσθητος στην ανίχνευση συλλογής υγρών
- Ο υπερηχογράφος Doppler επιτρέπει την πραγματική απεικόνιση του πάχους του τοιχώματος του εντέρου, της περισταλτικότητας και της διάχυσης.

Ωστόσο, η χρήση της υπερηχογραφίας περιορίζεται από τη μεταβλητότητα της εμπειρογνωμοσύνης του χειριστή, την έλλειψη για 24ωρη διαθεσιμότητα και τα ανεπαρκή δεδομένα για την ακριβή εφαρμογή των ευρημάτων για τη διαχείριση της νόσου (π.χ. χειρουργική επέμβαση) [61].

Η παρουσία αέρα, η συλλογή υγρού σε σημεία του εντέρου, η αύξηση του πάχους του τοιχώματος του εντέρου και η παρουσία του ήχου σχετίζονται με πιο σοβαρή μορφή της πάθησης [62].

Εργαστηριακός έλεγχος

Οι εξετάσεις αίματος, αν και μη ειδικές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστηρικτικές ενδείξεις για τη διάγνωση και τη διαχείριση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Συγκεκριμένα, ο χαμηλός αριθμός των αιμοπεταλίων, η μεταβολική οξέωση και η αύξηση της γλυκόζης του ορού σχετίζονται με τη νόσο [55].

Η θρομβοπενία είναι συχνό εύρημα και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αιμορραγία. Στην πρώιμη πορεία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων συσχετίζεται με τη νέκρωση του εντέρου και την επιδείνωση της νόσου, ενώ μια επακόλουθη αύξηση των αιμοπεταλίων συχνά σηματοδοτεί βελτίωση [63]. Οι ηλεκτρολύτες ορού, η ουρία, η κρεατινίνη και το pH μετριοούνται συνήθως. Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών συχνά είναι μη ειδικές. Ωστόσο, η παρουσία της υπονατριάμιας (επίπεδα νατρίου ορού μικρότερα από 130 mEq/L), η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και η μεταβολική οξέωση υποδηλώνουν νέκρωση του εντέρου ή σήψη [55].

Επίσης, χρησιμοποιείται ο έλεγχος των αέριων του αίματος για την διάγνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της μεταβολικής οξέωσης, ως δείκτες της εξέλιξης της νόσου και της επούλωσης [55].

Η αξιολόγηση της σήψης (καλλιέργεια αίματος και, εφόσον ενδείκνυται, καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού) πραγματοποιείται όταν υπάρχουν υπόνοιες για νεκρωτική εντεροκολίτιδα, διότι η σηψαιμία είναι ένα κοινό συνακόλουθο εύρημα ή μία από τις κύριες διαφορικές διαγνώσεις [64]. Τα αποτελέσματα της καλλιέργειας χρησιμοποιούνται στην καθοδήγηση της θεραπείας με αντιβιοτικά.

Περιστασιακά πραγματοποιείται η διαγνωστική κοιλιακή παρακέντηση για να ληφθεί υγρό για καλλιέργεια και χρώση κατά Gram σε βρέφη με σοβαρό ασκίτη ή όταν υπάρχει υποψία για περιτονίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αναγνώριση των εντερικών μικροοργανισμών στο περιτοναϊκό υγρό υποστηρίζει τη διάγνωση της περιτονίτιδας από την διάτρηση του εντέρου και βοηθά στην χρήση της κατάλληλης αντιβίωσης [55].

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας περιλαμβάνει άλλες καταστάσεις που προκαλούν αιμορραγία από το ορθό, κοιλιακή διάταση, γαστρική κατακράτηση ή διάτρηση του εντέρου [65]. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα διαφοροποιείται από τις άλλες ασθένειες από τις ακτινολογικές ενδείξεις της παρουσίας αέρα στο έντερο και από τα συνδυασμένα κλινικά ευρήματα της κοιλιακής διαταραχής, του ερυθροειδούς εμετού ή της γαστρικής αναρρόφησης και της αιμορραγίας από το ορθό (αιμο-θετικά ή έντονα αιματηρά κόπρανα). Τα νοσήματα, που παρουσιάζουν παρόμοια ευρήματα με τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι:

- Μολυσματική εντερίτιδα. Οι μικροοργανισμοί, όπως *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* και *Shigella*, προκαλούν μερικές φορές την μολυσματική νεογνική εντεροκολίτιδα. Η ιϊκή εντερίτιδα της βρεφικής ηλικίας από Ροταϊό και Εντεροϊό χαρακτηρίζεται από συχνά και μερικές φορές αιματηρά κόπρανα, κοιλιακή διάταση και δευτερογενή σήψη [65].
- Η αυθόρμητη εντερική διάτρηση του εντέρου παρουσιάζεται συνήθως στον τελικό ειλεό ή το κόλον. Εμφανίζεται κυρίως σε βρέφη με πολύ μικρό βάρος κατά τη γέννηση (Birth Weight - BW <1500 g) παρόμοια με αυτή που συμβαίνει στη νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Συχνά διακρίνεται από τη NEK από την απουσία του αέρα στην κοιλιακή απεικόνιση και από τα κλινικά ευρήματα της υπότασης και της κοιλιακής διόγκωσης, μαζί με τον κλασικό γαλαζωπό αποχρωματισμό του κοιλιακού τοιχώματος. Επιπλέον, η αυθόρμητη εντερική διάτρηση εμφανίζεται συνήθως σε εξαιρετικά πολύ πρόωρα βρέφη (εντός της πρώτης εβδομάδας της ζωής) και είναι ανεξάρτητη από τη σίτιση [65].

- Οι ανατομικές ή λειτουργικές καταστάσεις που προκαλούν παρεμπόδιση στο έντερο μπορεί να οδηγήσουν σε εντεροκολίτιδα. Αυτές οι διαταραχές περιλαμβάνουν τη νόσο Hirschsprung, την αθησία του ειλεού, τον βόμβο και τον ειλεό του μεκονίου [65].
- Οι πρωκτικές ρωγμές μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγία από το ορθό.
- Η νεογνική σκωληκοειδίτιδα είναι μια σπάνια διαταραχή με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, πιθανότατα λόγω της καθυστέρησης στη διάγνωση [66].
- Τα βρέφη με σήψη μπορεί να έχουν ειλεό, που είναι δύσκολο να διακριθεί από τα πρώιμα σημεία της νόσου (στάδιο I) [65].
- Η αλλεργία του βρέφους στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος είναι σπάνια σε πρόωρα βρέφη και σπάνια εμφανίζεται πριν από την ηλικία των έξι εβδομάδων, αλλά μπορεί να διαγνωστεί εσφαλμένα ως νεκρωτική εντεροκολίτιδα [67].

2.3 Θεραπεία

Η διαχείριση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας περιλαμβάνει την συντηρητική θεραπεία για όλα τα βρέφη, και σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής απόδειξη βάσει της οποίας τα βρέφη χρειάζονται χειρουργική επέμβαση, με εξαίρεση όσα διαθέτουν ενδείξεις διάτρησης του εντέρου. Οι περισσότεροι ιατροί συνεχίζουν να βασίζονται τις αποφάσεις τους για τη σοβαρότητα της ασθένειας, με τη χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων Bell.

Σε γενικές γραμμές, παρέχεται μόνο υποστηρικτική ιατρική αντιμετώπιση σε όλα τα βρέφη με στάδιο Bell I και στις περισσότερες περιπτώσεις του σταδίου Bell II. Τα βρέφη με στάδιο Bell III, που έχουν προχωρημένη νόσο και διάτρηση του εντέρου, χρειάζονται χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση συνήθως εκτελείται σε βρέφη με στάδιο Bell II, που δεν ανταποκρίνονται στην ιατρική αντιμετώπιση. Η φροντίδα του βρέφους με νεκρωτική εντεροκολίτιδα, παρέχεται καλύτερα από μια πολυεπιστημονική ομάδα [68]. Η συνεργασία των νεογνολόγων και των παιδοχειρουργών είναι απαραίτητη στη θεραπεία της νόσου, με στόχο την αναγνώριση των αλλαγών στην κλινική εικόνα του βρέφους [6].

Στον πίνακα 2, που ακολουθεί, αναφέρονται οι θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα τα στάδια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [6].

| Πίνακας 2: Θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα με τα στάδια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας | |
|--|---------------------------------|
| Στάδια | Θεραπευτικές παρεμβάσεις |

| | |
|--|--|
| Στάδιο I: Υποψία NEK | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Διακοπή της σίτισης ➤ Περιορισμός της σταδιακής ανάπτυξης της σήψης (καλλιέργεια αίματος, καλλιέργεια ούρων) ➤ Ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ➤ Αποσυμφόρηση του εντέρου ➤ Συστηματικές ακτινογραφίες decubitus για τον έλεγχο «πνευμάτωσης» ή διάτρησης του εντέρου |
| Στάδιο II: NEK ήπιας και μέτριας μορφής, Πρώιμη διάγνωση, Ακτινολογική επιβεβαίωση | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Διακοπή της σίτισης ➤ Περιορισμός της σταδιακής ανάπτυξης της σήψης (καλλιέργεια αίματος, καλλιέργεια ούρων) ➤ Ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ➤ Αποσυμφόρηση του εντέρου ➤ Συστηματικές ακτινογραφίες decubitus για τον έλεγχο «πνευμάτωσης» ή διάτρησης του εντέρου ➤ Εξέταση και αξιολόγηση από παιδοχειρουργό |
| Στάδιο III: NEK σοβαρής μορφής, Χωρίς βλάβη του εντέρου ή Διάτρηση του εντέρου | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Διασωλήνωση εάν απαιτείται, λόγω άπνοιας και βραδυκαρδίας ➤ Αυξημένη χορήγηση υγρών ➤ Φαρμακευτική παρέμβαση (ότι και στο στάδιο II και θεραπεία με ινóτροπα για την υπόταση, μετάγγιση παραγώγων του αίματος για την αντιμετώπιση της αναιμίας ή της ηλεκτρολυτικής διαταραχής) ➤ Χειρουργική επέμβαση: σωλήνας παροχέτευσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, λαπαροτομία και δημιουργία στομίας, πρωτογενής αναστόμωση |

2.3.1 Συντηρητική θεραπεία

Τα περισσότερα βρέφη με στάδιο Bell I ή το στάδιο Bell II, δέχονται τις κατάλληλες υποστηρικτικές θεραπείες, που περιλαμβάνουν την διακοπή της εντερικής διατροφής, την μηχανική υποστήριξη αερισμού, την σταθεροποίηση υγρών - ηλεκτρολυτών, την

αποφυγή της αιμόστασης και / ή της θρομβοκυτταροπενίας, την εντερική κατάκλιση και την χρήση των αντιβιοτικών [19].

Η φαρμακευτική αγωγή της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι απαραίτητη για την πρόληψη της περαιτέρω βλάβης στο έντερο. Εντούτοις, τα πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση της νόσου διαφέρουν, αλλά στην πλειοψηφία τους το πρώτο βήμα είναι η διακοπή της εντερικής σίτισης σε διάρκεια 10-14 ημέρες, για την ανάπαυση και αποκατάσταση του εντέρου [69].

Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητη η αναρρόφηση των γαστρικών εκκρίσεων και των υπολοίπων, καθώς και η πρόληψη των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η γαστρική αποσυμφόρηση πραγματοποιείται με την τοποθέτηση ενός σταθερού σωλήνα με εσωτερική κυλινδρική κοιλότητα στο στομάχι ή ένα στοματογαστρικό σωλήνα με άνοιγμα, που επιτρέπει την αναρρόφηση, ανάλογα τις ανάγκες [6].

Επίσης, κρίνεται αναγκαία η χορήγηση αντιβίωσης σε διάρκεια 10-14 ημέρες, με σκοπό την καταπολέμηση των βακτηριακών τοξινών, που εκκρίνονται από τους λοιμογόνους παράγοντες, που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου [69]. Τα αντιβιοτικά πρέπει να είναι ευρέος φάσματος για να καλύπτουν όλους τους αναερόβιους μικροοργανισμούς. Συνήθως, προτιμάται ο συνδυασμός αμινογλυκοσίδης με μια κεφαλοσπορίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αμινογλυκοσίδα δεν χορηγείται από το στόμα, καθώς πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι δεν επηρεάζει την πορεία της νόσου και, επιπλέον, η απορρόφησή της από το βλεννογόνο, μπορεί να αυξήσει επικίνδυνα τα επίπεδα του αντιβιοτικού στον όρο του αίματος του νεογνού [2]. Η χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών εξαρτάται από τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών του αίματος, των κοπράνων και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού [6].

Η διακοπή της σίτισης γίνεται για 3 ημέρες στα βρέφη, που βρίσκονται στο στάδιο I της νόσου και για όσο διάστημα χορηγούνται τα αντιβιοτικά. Η βελτίωση της κατάστασης επιτρέπει την επαναφορά της σίτισης μετά την τρίτη ημέρα και μετά την διακοπή της χρήσης των αντιβιοτικών. Στο στάδιο II ήπιας μορφής, διακόπτεται η σίτιση για 7-10 ημέρες με ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών, υπό την προϋπόθεση ότι η κατάστασή του βρέφους βελτιώνεται σημαντικά κατά τις πρώτες 24-48 ώρες [2].

Στο στάδιο II μέτριας μορφής, η σίτιση διακόπτεται για τουλάχιστον 14 ημέρες και σε περίπτωση οξέωσης δίνονται διττανθρακικά. Στο στάδιο III σοβαρής μορφής, το

κύριο μέλημα είναι η αποκατάσταση της χαμηλής αρτηριακής πίεσης και των αναπνευστικών διαταραχών. Σε αρκετές περιπτώσεις, απαιτείται αναπνευστική μηχανική υποστήριξη ή παροχής οξυγόνου σε άλλες μορφές. Μπορεί, επίσης, να χρειαστεί υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος, με τη χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων, όπως η ντοπαμίνη και η ντοβουταμίνη με αρχική δόση 5-20 $\mu\text{g/kg/λεπτό}$. Η ενυδάτωση κρίνεται σημαντική, καθώς υπάρχει πολύ σημαντική απώλεια υγρών λόγω της διόγκωσης του εντέρου και της περιτονίτιδας, που συχνά παρατηρούνται. Στην περίπτωση υπότασης, η αναζωογόνηση (ανάνηψη) του νεογνού πραγματοποιείται με αίμα, πλάσμα, κρυσταλλικά διαλύματα και ντοπαμίνη [2].

2.3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η συνηθέστερη ένδειξη για χειρουργική επέμβαση στη νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι ένα δευτερεύον πνευμοπεριτόνιο σε διάτρηση του εντέρου. Εντούτοις, υπάρχουν και άλλες ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση, για τις οποίες έκαναν λόγο οι O'Neill και συνεργάτες, για πρώτη φορά το 1975. Η ομάδα διαπίστωσε ότι τα πρόωρα βρέφη, που βρίσκονται "σε κίνδυνο", πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, για να αποτραπούν η εντερική νέκρωση και οι μεταγενέστερες διατρήσεις του εντέρου. Οι παράγοντες κινδύνου που εντοπίστηκαν με τη σειρά τους ήταν η πνευματοπάθεια, η ξαφνική υπονατρία, η οξέωση και η παρατεταμένη πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, με επακόλουθο την γάγγραινα [70].

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα πιο κοινά κλινικά, μεταβολικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά παγκοσμίως για την αναγνώριση βρεφών σε κίνδυνο.

| Πίνακας 3: Κλινικά, μεταβολικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά ενός πρόωρου βρέφους με νεκρωτική εντεροκολίτιδα που βρίσκεται "σε κίνδυνο" | | |
|---|----------------------------------|------------------------------------|
| <i>Κλινικά χαρακτηριστικά</i> | <i>Μεταβολικά χαρακτηριστικά</i> | <i>Ακτινολογικά χαρακτηριστικά</i> |
| Ερύθημα κοιλιακού τοιχώματος | Θρομβοκυτοπενία | Σταθερός βρόχος εντέρου |
| Ψηλαφητή κοιλιακή μάζα | Μεταβολική οξέωση | Βαθιά πνευμάτωση |

| | | |
|---------|--|---------------------------------|
| Υπόταση | Υπονατριαιμία | Παρουσία αέρα στην πυλαία φλέβα |
| | Αυξημένη τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) | Πνευμοπεριτόνιο |

Η χειρουργική αντιμετώπιση της NEK εξελίχθηκε κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών και πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις περιγράφονται στη βιβλιογραφία. Η διαδικασία που χρησιμοποιείται εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κλινική κατάσταση του βρέφους, καθώς και την έκταση του εντέρου, που επηρεάστηκε. Οι στόχοι της χειρουργικής επέμβασης περιλαμβάνουν [72]:

1. Αντιμετώπιση του γαγγραινοειδούς εντέρου ή κατάργηση του μη λειτουργικού εντέρου προκειμένου να μειωθεί η συστηματική σήψη και ο επακόλουθος κίνδυνος ανεπάρκειας πολλών οργάνων
2. Πρώιμη παρέμβαση για τη μείωση του βαθμού μόλυνσης και σήψης
3. Διατήρηση επαρκούς μήκους εντέρου για την αποφυγή του συνδρόμου του βραχέος εντέρου.

Κάθε μία από τις προσεγγίσεις που αναφέρονται παρακάτω περιλαμβάνει έναν συνδυασμό τα παραπάνω. Υπάρχουν κίνδυνοι και οφέλη για καθένα από αυτά.

1. Περιτοναϊκή αποστράγγιση έναντι λαπαροτομίας στη διάτρηση του εντέρου

Η τυπική προσέγγιση που ακολουθείται στα βρέφη που έχουν διάτρηση είναι η λαπαροτομία. Ωστόσο, στα βρέφη με κοιλιακή διάταση, μπορεί να πραγματοποιηθεί περιτοναϊκή αποστράγγιση [73]. Η περιτοναϊκή αποστράγγιση είναι ένα μέσο γρήγορης αποσυμπίεσης της κοιλιάς, αλλά μπορεί να βοηθήσει και στην απομάκρυνση τοξικών εκροών. Αντίθετα, η επιλογή να μην αφαιρεθεί το νεκρωτικό έντερο είναι επιβλαβής λόγω της συνεχιζόμενης παρουσίας της κυτοκίνης και της φλεγμονώδους απάντησης που μπορεί να δημιουργήσει [74].

Οι Moss και συνεργάτες, πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που περιελάμβανε 117 πρόωρα βρέφη, που είχαν υποβληθεί είτε σε περιτοναϊκή αποστράγγιση ή λαπαροτομή της διατρήσεως του εντέρου. Δεν υπήρχε σημαντική

διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αλλά το 40% της ομάδας, που είχε υποβληθεί σε αποστράγγιση απαιτούσε περαιτέρω λαπαροτομία [75].

Σε μια πρόσφατα διεξαχθείσα διεθνή έρευνα από την Ευρωπαϊκή Παιδιατρική Χειρουργική Ένωση, το 27% των ερωτηθέντων χειρουργών ανέφερε ότι χρησιμοποιεί την περιτοναϊκή αποστράγγιση ως οριστική θεραπεία για τη διάτρηση του εντέρου σε βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης [76]. Το 95% των χειρουργών του Ηνωμένου Βασιλείου αναφέρουν, επίσης, ότι χρησιμοποιούν την περιτοναϊκή αποστράγγιση ως μέτρο σταθεροποίησης σε σύγκριση με το 58%, που την χρησιμοποιεί σαν οριστική θεραπεία [77].

2. Εκτομή του εντέρου και εντεροστομία έναντι πρωτογενούς αναστόμωσης

Αν η χειρουργική επέμβαση που θα πραγματοποιηθεί είναι η λαπαροτομία, η παραδοσιακή γραμμή διαχείρισης είναι η απομόνωση του νεκρωτικού εντέρου και στη συνέχεια η αποβολή του περιεχομένου εντέρου με τη δημιουργία ενός στομίου (ειλεοστομία και βλεννώδες συρίγγιο). Η εκτεταμένη συστηματική φλεγμονώδης απόκριση και η πιθανή νόσος ήταν κριτήρια, ώστε οι παλαιότεροι χειρουργοί να αποκλείουν την χρήση της αναστόμωσης. Ωστόσο, η δημιουργία του στομίου μπορεί να εμφανίσει επιπλοκές, που περιλαμβάνουν την ανισορροπία υγρών / ηλεκτρολυτών, την πρόπτωση, την απόσυρση, τον ερεθισμό του δέρματος ή την μόλυνση του χειρουργικού τραύματος και γι' αυτό μελετάται και η περίπτωση της αναστόμωσης [72].

Οι Singh και συνεργάτες, πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη συγκρίνοντας αυτές τις δύο προσεγγίσεις και δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά στις επιπλοκές τους ή στα ποσοστά θνησιμότητας [78]. Ομοίως, οι Hall και συνεργάτες, ανέφεραν τα ίδια αποτελέσματα στις δύο προσεγγίσεις ακόμη και σε βρέφη που ζυγίζουν λιγότερο από 1.000g [79].

Στην πρόσφατα διεξαχθείσα διεθνή έρευνα από την Ευρωπαϊκή Παιδιατρική Χειρουργική Ένωση, το 67% των χειρουργών πραγματοποιούσε αναστόμωση σε μικρού εύρους διάτρηση και το 15% όταν αντιμετώπιζε πολυεστιακή εντόπιση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [76].

3. Άμεση εκτροπή της νηστιδοστομίας για σοβαρή νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Στη διαχείριση μιας σοβαρής πολυεστιακής νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, η εκτομή του εντέρου με ή χωρίς αναστόμωση μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο του βραχέος εντέρου στο βρέφος. Επιπλέον, το βρέφος μπορεί να είναι πολύ ασταθές για να υποβληθεί σε εκτομή ή να διατρέχει σημαντικό κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, χρησιμοποιείται η νηστιδοστομία για να σταθεροποιηθεί η κατάσταση του βρέφους [72]. Σε περιπτώσεις σοβαρής πολυεστιακής νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, το 9% των χειρουργών επιλέγουν τη νηστιδοστομία [76].

4. "Τεχνική clip and drop" για σοβαρή πολυεστιακή νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Αυτή η τεχνική αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1996 και με τη μέθοδο αυτή αποφεύγεται μία αρχική αναστόμωση του εντέρου ή εντεροστομία. Συνήθως εφαρμόζεται σε σοβαρή πολυεστιακή νεκρωτική εντεροκολίτιδα και σε τμήματα του εντέρου που έχουν υποστεί γάγγραινα. Οποιαδήποτε άλλα τμήματα που δεν επηρεάζονται, μπορούν να επανεμφυτεύονται και να πραγματοποιείται αναστόμωση. Αυτή η προσέγγιση έχει το πλεονέκτημα ότι ελέγχει την αρχική σήψη που προκαλείται στο έντερο και αποφεύγεται η περιττή εκτεταμένη εκτομή του εντέρου, η οποία έχει ως επακόλουθο το σύνδρομο του βραχέος εντέρου [80].

Το 2012, οι Pang και συνεργάτες, ανέφεραν τα αποτελέσματα της τεχνικής [80]. Η θνησιμότητα για 16 βρέφη που υποβλήθηκαν σε αυτήν την διαδικασία ήταν 31,6%. Προγενέστερα, οι Ron και συνεργάτες, ανέφεραν το 50% σε 13 βρέφη, που υποβλήθηκαν σε αυτό το χειρουργείο, είχαν μακροχρόνια επιβίωση [81].

Αποτελέσματα χειρουργικών επεμβάσεων σε νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Η συνολική θνησιμότητα των βρεφών με νεκρωτική εντεροκολίτιδα έχει μειωθεί από 50%, που ήταν τη δεκαετία του 1970, μεταξύ 20 και 30% στις μέρες μας [81]. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ιατρική και επιστημονική βελτίωση των μονάδων εντατικής φροντίδας των νεογνών και στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη αναδρομική ανασκόπηση, που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, η θνησιμότητα ήταν 58% στις πρώτες 30 μέρες ζωής, κυρίως σε βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης [82].

Τα βραχυπρόθεσμα συνολικά αποτελέσματα κάθε χειρουργικής προσέγγισης έχουν ήδη αναγνωριστεί, αλλά λίγα δεδομένα υπάρχουν για τα μακροπρόθεσμα. Το 2012, οι Pike και συνεργάτες, μελέτησαν την κατάσταση των παιδιών ηλικίας 7 ετών, που είχαν αποδεδειγμένη ή ύποπτη νεκρωτική εντεροκολίτιδα και παρατήρησαν αυξημένο κίνδυνο τόσο στη γνωστική λειτουργία, όσο και δυσλειτουργία στο έντερο και στο στομάχι [83]. Οι Rees και συνεργάτες, επίσης, ανέφεραν νευροαναπτυξιακά προβλήματα μεταξύ των βρεφών, που ήταν σε προχωρημένη μορφή και σε εκείνα που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά [84].

2.3.3 Νέες ιατρικές θεραπείες υπό έρευνα

Λόγω του ρόλου του υπερδραστήριου και ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, οι νέες μελέτες για την θεραπεία της νόσου εστιάζουν στην ανοσολογική απόκριση. Η πεντοξυφυλλίνη είναι ένας από τους θεραπευτικούς παράγοντες που μελετήθηκαν, αλλά ακόμα υπάρχουν λίγα δεδομένα για την δράση της στην νεογνική σηψαιμία [85]. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η πεντοξυφυλλίνη μείωσε τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [86].

2.3.4 Υποσχόμενες θεραπείες

- Βλαστοκύτταρα: Με βάση τις τελευταίες μελέτες, τα αμνιακά ρευστά βλαστοκύτταρα (Amniotic Fluid Stem – AFS), τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και τα κύτταρα του εντέρου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σταματήσουν την πορεία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [87, 88].
- Αμνιακό υγρό: Σε μια μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε το αμνιακό υγρό μεταγεννητικά στην εντερική σίτιση σε πρόωρα χοιρίδια, διαπιστώθηκε ότι μειώθηκε η επίπτωση και η σοβαρότητα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, όπως και η φλεγμονή [89]. Σε άλλη έρευνα, που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, η χρήση του αμνιακού υγρού εντερικά μείωσε τη σοβαρότητα της νόσου, λόγω της παρουσίας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal growth factor – EGF) και του υποδοχέα του [90].

- Παράγοντες ανάπτυξης: Έχει αναγνωριστεί ότι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, που δεσμεύει την ηπαρίνη, αποτρέπει την παθογένεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε διάφορα ζώα και ανατρέπει την πορεία της νόσου, μέσω των θετικών επιδράσεων στο βλεννογόνο, στη λειτουργία των εντερικών βλαστικών κυττάρων και την αγγειακή διάχυση [91].
- Αναστολέας TLR4: Μη τοξικός ολιγοσακχαρίτης, που αναστέλλει την TLR4, αποτρέπει την παθογένεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και μειώνει τη φλεγμονή του εντέρου [92].
- Οι ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου μητρικού γάλακτος έχουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [93].
- Λακτοφερρίνη: Νέα επιστημονικά δεδομένα έχουν δείξει ότι υπάρχει ένα προφυλακτικό όφελος κατά της ανάπτυξης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας με από του στόματος χορήγηση γαλακτοφερρίνης με ή χωρίς προβιοτικά σε πρόωρα βρέφη [94].

2.4 Πρόληψη

Η πρόληψη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας περιλαμβάνει τη χρήση μητρικού γάλακτος και προβιοτικών [95]. Το 2012, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνέστησε τη σίτιση των πρόωρων βρεφών με μητρικό γάλα, βρίσκοντας «σημαντικά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα ευεργετικά αποτελέσματα», συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του ποσοστού εμφάνισης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [96].

Η σίτιση από του στόματος στα πρόωρα βρέφη με μικρές ποσότητες μητρικού γάλακτος, ενώ τα βρέφη τροφοδοτούνται κυρίως ενδοφλεβίως, βοηθά το ανώριμο έντερο να ωριμάσει και να είναι έτοιμο να λάβει μεγαλύτερη ποσότητα [97]. Σε περίπτωση που είναι αδύνατη η χρήση του μητρικού γάλακτος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί γάλα από τράπεζα. Τα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου δεν λαμβάνουν αρκετά θρεπτικά συστατικά από την αρτηριακή παροχή αίματος για να παραμείνουν υγιή, ειδικά σε πολύ πρόωρα βρέφη, όπου η παροχή αίματος είναι περιορισμένη εξαιτίας της ανώριμης ανάπτυξης των τριχοειδών αγγείων, έτσι απαιτούνται θρεπτικά συστατικά από τον αυλό του εντέρου.

Μια ανασκόπηση του Cochrane, το 2014, διαπίστωσε ότι η χρήση των προβιοτικών εντερικά, αποτρέπει τη σοβαρή νεκρωτική εντεροκολίτιδα, καθώς και τη θνησιμότητα στα πρόωρα βρέφη [98]. Οι αυξανόμενες ποσότητες γάλακτος κατά 30 έως 40 ml / kg είναι ασφαλείς σε βρέφη που γεννιούνται με χαμηλό βάρος [99]. Η μη έναρξη της σίτισης του βρέφους από το στόμα για περισσότερο από 4 ημέρες μετά την γέννηση δεν φαίνεται να έχει προστατευτικά οφέλη [100].

2.5 Πρόγνωση

Η ανάρρωση από τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αν αντιμετωπιστεί συντηρητικά και όχι χειρουργικά, συμβαίνει 10-14 ημέρες ή και περισσότερο. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας περιλαμβάνουν την απόφραξη του εντέρου και την αναιμία.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η NEK προκάλεσε 355 θανάτους ανά 100.000 γεννήσεις το 2013, από 484 ανά 100.000 ζώντες το 2009. Η συχνότητα της θνησιμότητας είναι 3 φορές μεγαλύτερη στην έγχρωμη φυλή από την καυκάσια [101].

Συνολικά, περίπου το 70-80% των βρεφών που εμφανίζουν νεκρωτική εντεροκολίτιδα, επιβιώνουν. Η διαχείριση της νόσου δείχνει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης σε σύγκριση με τη χειρουργική αντιμετώπιση [102].

Κεφάλαιο 3^ο: Έναρξη εντερικής σίτισης μετά από τη Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα σε πρόωρα νεογνά

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι μια σοβαρή γαστρεντερική ασθένεια, που επηρεάζει κυρίως τα πρόωρα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος. Κατά την θεραπεία, είτε συντηρητική είτε χειρουργική, η εντερική σίτιση των βρεφών διακόπτεται [22], η οποία επανέρχεται 7 έως 10 ημέρες μετά την συντηρητική θεραπεία και 14 ημέρες μετά την χειρουργική αντιμετώπιση [103]. Σε μια διεθνή έρευνα σχετικά με τη διαχείριση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, μετεγχειρητικά το 46% των βρεφών αποκλείστηκαν από την εντερική σίτιση για 5 έως 7 ημέρες, το 42% των βρεφών > 7 ημέρες και το 12% των βρεφών <5 ημέρες [76]. Μια παλιά μελέτη έδειξε ότι η εισαγωγή των βρεφών στην εντερική σίτιση μέσα σε 10 ημέρες από την αρχική διάγνωση της νόσου, προκαλεί την επανεμφάνισή της [104]. Άλλες μεταγενέστερες μελέτες, από την άλλη, δεν αναφέρουν συσχέτιση της επανέναρξης της νόσου και του χρόνου εισαγωγής στην εντερική σίτιση [105, 106].

Στην μελέτη των Kastenberg και Sylvester, η επανεμφάνιση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας έγινε στο 5,4% των βρεφών, που σιτίστηκαν εντερικά σύντομα και στο 8,6% των βρεφών, που σιτίστηκαν καθυστερημένα [107]. Είναι γεγονός ότι οι περισσότερες περιπτώσεις επανεμφάνισης της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας συμβαίνουν 3 με 4 εβδομάδες μετά την διάγνωση και αφού το βρέφος σιτίζεται εντερικά, και συγκεκριμένα, κατά την αύξηση της ποσότητας της τροφής [105].

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πρόωρα βρέφη αδυνατούν να ανταποκριθούν στην αυξημένη ζήτηση οξυγόνου μετά από κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφής, λόγω της μειωμένης παροχής αίματος στο έντερο, και αυτό οδηγεί σε υποξία / ισχαιμία στον βλεννογόνο, με επακόλουθο τη μεταγενέστερη βακτηριακή μετατόπιση, τη φλεγμονή και, κατά συνέπεια, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα [108, 109]. Βάσει αυτής της

υπόθεσης, η πρόωρη εντερική σίτιση με χαμηλό όγκο τροφής μπορεί να μην έχει αυξημένες απαιτήσεις από το πρόωρο έντερο. Η πρόωρη ελάχιστη εντερική σίτιση (minimal enteral feeding - MEF) σε βρέφη με νεκρωτική εντεροκολίτιδα προσφέρει μια προστατευτική επίδραση στο έντερο αφού διεγείρει την έκκριση της εντερικής ορμόνης και βοηθά στην ωρίμανση του εντέρου [110, 111].

Η έναρξη της εντερικής σίτισης εντός 5 ημερών από τη διάγνωση της εντερικής σίτισης δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της επανεμφάνισης της νόσου. Επιπλέον, ο αριθμός των βρεφών, που εμφανίζουν σηψαιμία είναι όμοιος μεταξύ αυτών βρεφών, που σιτίστηκαν εντερικά πρώιμα και μεταγενέστερα [112].

Η εντερική διατροφή και η σύνθεση της τροφής διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη θεραπεία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Υπάρχουν αποδεδειγμένα στοιχεία ότι η παροχή μητρικού γάλακτος ή τυποποιημένου οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο για την πορεία της νόσου [113]. Παρακάτω ακολουθεί η αναφορά διατροφικών πρωτόκολλων, που ενδείκνυνται για πρόωρα βρέφη με νεκρωτική εντεροκολίτιδα.

Διαφορετικοί τύποι διατροφής μπορεί να επηρεάσουν την έναρξη ή την εξέλιξη της NEK. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα υποκατάστατα με βάση το βόειο γάλα οδηγούν σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της NEK σε πρόωρα βρέφη από ότι το μητρικό γάλα. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο γιατί το μητρικό γάλα σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ή γιατί ορισμένα βρέφη, που σιτίζονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα, εξακολουθούν να αναπτύσσουν NEK. Όπως προαναφέρθηκε και στην εισαγωγή αυτής της εργασίας, η στοιχειακή διατροφή είναι πολλά υποσχόμενη για τα πρόωρα βρέφη, που έχουν εμφανίσει NEK, λόγω της εύκολης πέψης και απορρόφησης των υδρολυμένων στοιχείων από το ανώριμο και χειρουργημένο έντερο [114].

Διατροφικά πρωτόκολλα για πρόωρα βρέφη

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες σχετικά με την θρεπτική υποστήριξη των πρόωρων νεογνών. Πολλά πρόωρα βρέφη, ειδικά εκείνα που γεννήθηκαν <1500 g και / ή <34 εβδομάδα κύησης, δεν είναι σε θέση να θηλάσουν ή να ξεκινήσουν την εντερική σίτιση. Ο ρυθμός της αναπνοής – κατάποσης – αναπνοής, με τη σίτιση δια του στόματος, μπορεί

να μην είναι δυνατή για τα πρόωρα βρέφη λόγω της έλλειψης συντονισμού και της χαμηλής ενέργειας στον οργανισμό [115]. Ένα πρόωρο βρέφος, που χρειάζεται αναπνευστική ή καρδιακή μηχανική υποστήριξη, μπορεί να περιορίσει ή να αποκλείσει την εντερική σίτιση. Η χρήση φαρμάκων σε υψηλές δόσεις μπορεί να συμβάλλει στη διάχυση του εντέρου, στις καρδιακές αλλοιώσεις, στην πίεση της ουροδόχου κύστης, στα οξεία κοιλιακά προβλήματα, στην οξυ-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και στην επίμονη διατροφική δυσανεξία, τα οποία είναι, επίσης, αντενδείξεις για την εντερική σίτιση. Επομένως, η εντερική σίτιση με την παρουσία των παραπάνω αντενδείξεων μπορεί να ενισχύσει την παθογένεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας [116, 117].

Για τους λόγους αυτούς, η παρεντερική σίτιση (parenteral nutrition (PN) ξεκινά για τα πρόωρα βρέφη αμέσως μετά τη γέννηση. Η παρεντερική σίτιση αρχίζει αργά και σταδιακά, για την εξασφάλιση της ανοχής και της ασφάλειας του βρέφους στα θρεπτικά συστατικά, και μεταβάλλεται, ώστε να ανταποκρίνεται στις διατροφικές ανάγκες του βρέφους. Υπάρχουν πολλοί κίνδυνοι, που σχετίζονται με την παρεντερική σίτιση, όπως οι λοιμώξεις της ανοιχτής φλεβικής γραμμής, η ηπατική βλάβη ή η ατροφία του εντέρου [118, 119].

Στόχος του κάθε παιδίατρου πρέπει να είναι να σταματήσει την παρεντερική σίτιση στα πρόωρα βρέφη και να εισάγει την εντερική, διατηρώντας παράλληλα τις επαρκείς ποσότητες θρεπτικών συστατικών και την προώθηση της ταχύτατης ανάπτυξης. Η εντερική σίτιση πρέπει να ξεκινά με 10-24 ml/kg/d μητρικού γάλακτος για 1-4 ημέρες, για την τόνωση της γαστρεντερικής λειτουργίας και την προώθηση της ωρίμανσης της ενδοκρινικής και μεταβολικής διαδικασίας [120]. Αν η εντερική διατροφή είναι ανεκτή από το βρέφος, η ποσότητα αυξάνεται κατά 20-30 ml/kg/d μητρικού γάλακτος για τα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος και κατά 15-25 ml/kg/d μητρικού γάλακτος για τα βρέφη εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης [121] και κατά 10 ml/kg/d μητρικού γάλακτος για τα βρέφη με γαστρεντερικά ή καρδιακά προβλήματα [122].

Πηγές σίτισης για πρόωρα βρέφη

Μητρικό γάλα - MOM (Mother's milk): Το MOM είναι το ανθρώπινο γάλα, που προέρχεται από τη μητέρα του βρέφους. Υπάρχουν πολλά οφέλη από το μητρικό γάλα, μεταξύ των οποίων είναι η βελτιωμένη γαστρεντερική λειτουργία, η προστασία από

αναπνευστικά προβλήματα και λοιμώξεις (π.χ. σήψη, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος), η σύνδεση μεταξύ της μητέρας και του βρέφους και η γνωστική και οπτική ανάπτυξη [123]. Το μητρικό γάλα είναι μια τροφή, που περιέχει την κατάλληλη αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών για τη βέλτιστη ανάπτυξη των βρεφών και των βιοδραστικών παραγόντων, που θα βοηθήσουν στην ανάπτυξη της ανοσολογικής άμυνας κατά ασθενειών, όπως η NEK [124]. Για παράδειγμα, η λακτοφερρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη στο μητρικό γάλα, βοηθά στη μεταφορά του σιδήρου, αλλά έχει και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Η λακτοφερρίνη έχει βρεθεί ότι μετριάζει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών από μονοκυτταρικά κύτταρα με την παρουσία λιποπολυσακχαριτών [122]. Επιπλέον, το μητρικό γάλα έχει ένα πλήθος ανοσοκυττάρων, που μπορεί να είναι προστατευτικά έναντι της NEK. Τα ανοσοκύτταρα μαζί με τα ενεργά συστατικά του μητρικού γάλακτος βοηθούν στις αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος για να ευνοήσουν ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον, για το οποίο υπάρχει υποψία ότι προστατεύει τον οργανισμό του πρόωρου βρέφους από τη NEK και άλλες ασθένειες [125].

Οι Sullivan και συνεργάτες, αξιολόγησαν τις επιπτώσεις της σίτισης με μητρικό γάλα αποκλειστικά ή όχι, στην υγεία των προώρων βρεφών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η εντερική σίτιση με μητρικό γάλα αποκλειστικά μειώνει κατά 77% τις πιθανότητες εμφάνισης της NEK [126]. Ο Suresh μελέτησε την εντερική σίτιση πρόωρων νεογνών με μητρικό γάλα αποκλειστικά και έδειξε ότι η το μητρικό γάλα είναι προστατευτικό έναντι της NEK, εντούτοις, η NEK είναι πολυπαραγοντική νόσος και τα βρέφη δεν προστατεύονται πλήρως [127].

Ανθρώπινο γάλα από τράπεζα - DHM (Donor's Human Milk). Το παστεριωμένο ανθρώπινο γάλα είναι η επόμενη καλύτερη πηγή διατροφής για τα πρόωρα βρέφη αν δεν είναι διαθέσιμο το μητρικό γάλα [128]. Αν και το DHM έχει πολλά οφέλη, όπως το μητρικό γάλα, έχει διαφορετικό διατροφικό προφίλ και αυτό συμβαίνει διότι συλλέγεται από πολλές δωρήτριες και εκείνες μπορεί να θηλάζουν μεγαλύτερα βρέφη, οπότε η ποιότητα είναι διαφορετική [129]. Επειδή η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, η μέση περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη του DHM είναι χαμηλότερη από το μητρικό γάλα [130]. Το DHM συνιστάται ως εναλλακτική μορφή διατροφής για

τα πρόωρα βρέφη, διότι είναι καλά ανεκτό και περιέχει πολλά ευεργετικά βιοδραστικά συστατικά.

Οι Cristofalo και συνεργάτες, αξιολόγησαν τις επιπτώσεις της σίτισης με DHM στην υγεία των προώρων βρεφών και διαπίστωσαν μείωση των ημερών της παρεντερικής σίτισης, όπως και μείωση του αριθμού των βρεφών, που χειρουργήθηκαν, όπως και μείωση των επιπτώσεων της NEK και της χειρουργικής επέμβασης, και, μείωση της θνησιμότητας [131].

Οι Silano και συνεργάτες, συνέκριναν την επίδραση του DHM έναντι του μητρικού γάλακτος μετά από χειρουργική επέμβαση σε πρόωρα βρέφη με NEK και διαπίστωσαν ότι το DHM δεν έχει σαφή προστατευτική επίδραση στις χειρουργικές περιπτώσεις της NEK σε σχέση με το μητρικό γάλα. Εντούτοις, όταν το μητρικό γάλα δεν είναι διαθέσιμο, το DHM θα μπορούσε να είναι η καλύτερη επιλογή [132].

Υποκατάστατα μητρικού γάλακτος: Μια καλή επιλογή για τα πρόωρα βρέφη είναι το βόειο γάλα. Τα πλεονεκτήματα αυτού του υποκατάστατου είναι ότι παρέχει μια σταθερή ποσότητα θερμίδων και μακροθρεπτικών ουσιών για την ανάπτυξη των βρεφών και είναι λιγότερο δαπανηρό από το DHM [133]. Εντούτοις, το βόειο γάλα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης της NEK [134]. Ο μηχανισμός δράσης είναι ασαφής. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα υποκατάστατα, που βασίζονται σε βόειο γάλα, δεν περιέχουν ολιγοσακχαρίτες, όπως το μητρικό γάλα, με επακόλουθο να υπάρχει υπερβολική ανάπτυξη των παθογόνων μικροβίων, γεγονός που συμβάλει στην ανάπτυξη της NEK [115].

Η επεξεργασία του βόειου γάλακτος, με σκοπό να σιτιστούν τα βρέφη, οδηγεί στην αφαίρεση του λίπους του γάλακτος, με επακόλουθο την αύξηση των προφλεγμονωδών αποκρίσεων. Η σύνθεση των λευκοτριενίων και οι προσταγλανδίνες από το αραχιδονικό οξύ μπορεί να οδηγήσουν σε φλεγμονή, ως απόκριση σε κυτταρική βλάβη ή μόλυνση, και αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε NEK [135].

Υδρολυμένα προϊόντα διατροφής: Ένας άλλος τύπος εντερικής διατροφής για τα πρόωρα βρέφη είναι στοιχειώδης διατροφή. Ο τύπος αυτός κατασκευάζεται, κατά κύριο λόγο, από διασπασμένες πρωτεΐνες (πρωτεϊνική υδροξυλιωμένη φόρμουλα) ή αμινοξέα (στοιχειακός τύπος), τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας (triglycerides –TGs) και μια πηγή υδατανθράκων (π.χ. εκχύλισμα αραβοσίτου) [136]. Ο σκοπός των ημιτελικών ή

στοιχειωδών τύπων διευκολυνθεί την πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, διότι υπάρχει ελάχιστη εξάρτηση από το έντερο για την παραγωγή ενζύμων, χολικών αλάτων και γαστρικών υγρών, που απαιτούνται για την πέψη των θρεπτικών ουσιών. Η στοιχειακή δίαιτα, με αμινοξέα ή μικρά πεπτίδια, εύκολα απορροφούμενα λίπη και απλά σάκχαρα (π.χ. γλυκόζη), είναι βέλτιστη επιλογή για άτομα, που έχουν διατροφική δυσανεξία ή κινδυνεύουν από γαστρεντερικές επιπλοκές [137].

Σχετικά με τη NEK, η ημιτελική ή στοιχειακή δίαιτα μπορεί να προστατεύσει τα πρόωρα βρέφη από την κυτταροτοξικότητα των εντεροκυττάρων και τη διαδικασία των προφλεγμονωδών απαντήσεων. Με βάση την μελέτη των Penn και συνεργατών, βρέθηκε ότι η υδρολυμένη διατροφή είναι πιο αποτελεσματική σχετικά με την κυτταροτοξικότητα και τη φλεγμονή από το μητρικό γάλα [138].

Μελέτη σε χοιρίδια, όπου συνέκρινε τη στοιχειώδη δίαιτα με τα υποκατάστατα του μητρικού γάλακτος, επίσης, έχουν αποκαλύψει πιθανά οφέλη της στοιχειώδους διατροφής. Οι Connor και συνεργάτες, συνέκριναν τους πολυμερείς και στοιχειακούς τύπους διατροφής μετά από χειρουργική επέμβαση στο έντερο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η στοιχειακή δίαιτα ήταν ιδιαίτερα επωφελής μετά από χειρουργική εκτομή και αναστόμωση στον ειλεό [139].

Οι Kim και συνεργάτες, μελέτησαν την επίδραση της στοιχειακής διατροφής σε πρόωρα βρέφη, που γεννήθηκαν <33 εβδομάδες κύησης και είχαν βάρος γέννησης μεταξύ 700 και 1.500g και σιτιζόταν με μητρικό γάλα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι με την στοιχειακή διατροφή, τα πρόωρα βρέφη παίρνουν πιο γρήγορα βάρος και δεν ευνοείται η ανάπτυξη της NEK [140].

Κεφάλαιο 4^ο: Επιπλοκές Χειρουργείου σε Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα σε πρόωρα νεογνά

Η θεραπεία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας στα πρόωρα νεογνά μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική. Σχετικά με τη χειρουργική αντιμετώπιση, οι εκβάσεις κάθε επέμβασης σχετίζονται με την έκταση της βλάβης στο έντερο και το μέγεθος του τμήματος, που αφαιρείται, όπως και την ηλικία κύησης του νεογνού [141].

Στο κεφάλαιο αυτό, θα πραγματοποιηθεί ανάλυση των επιπλοκών της NEK, οι οποίες διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες, τις επιπλοκές της ίδιας της νόσου και της μη σωστής έγκαιρης διάγνωσης, τις άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές και τις μετέπειτα επιπλοκές. Επίσης, θα γίνει εκτενής αναφορά στο σύνδρομο του βραχέος εντέρου.

Επιπλοκές της ίδιας της νόσου και της μη σωστής και έγκαιρης διάγνωσης

Τα τελευταία χρόνια, η ποιότητα παροχής της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης στις μονάδες εντατικής θεραπείας των νεογνών έχει βελτιωθεί ραγδαία, με επακόλουθο να έχει αυξηθεί ο αριθμός των επιβιώνοντων προώρων, ακόμα και εκείνων με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης. Όπως προαναφέρθηκε, η NEK αποτελεί συχνή επίπτωση της προωρότητας, αλλά στις μέρες μας, σχεδόν όλα τα περιστατικά αντιμετωπίζονται. Στα περιστατικά βαριάς μορφής, η παρουσία της διάτρησης του εντέρου είναι συχνή από τη διαταραχή του εντερικού φραγμού, λόγω της εισβολής των παθογόνων μικροβίων. Η διάτρηση μπορεί να είναι τοπική ή εκτεταμένη και, πιθανόν, να οδηγήσει σε τοπική ή γενικευμένη περιτονίτιδα, με τη σήψη να ακολουθεί στα πρόωρα με εξαιρετικά χαμηλό βάρος. Η βεβαρημένη κατάσταση της υγείας των βρεφών, λόγω της προωρότητας, σε συνδυασμό με τις επιπλοκές της NEK, μπορεί να αυξήσουν την θνησιμότητα [6].

Από την άλλη, ο επιπολασμός της θνησιμότητας και της νοσηρότητας από τη NEK, έχει ελαττωθεί σε μεγάλο ποσοστό, εφόσον η διάγνωση και η θεραπεία της νόσου γίνεται

έγκαιρα. Αν η NEK δεν διαγνωστεί άμεσα ή δεν τεθεί υπό υποψία, μπορεί να διαγνωστεί στένωση του εντέρου με τη χρήση της γαστρογραφίνης, και αυτό να έχει επιπτώσεις στην πορεία της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η γαστρογραφίνη, λόγω της αύξησης της ωσμωτικότητας που προκαλεί στο τοίχωμα του εντέρου, επιβαρύνει την εξέλιξη της NEK [142]. Επομένως, η άμεση διαφορική διάγνωση είναι αρκετά σημαντική.

Άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές

Οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές των χειρουργικών επεμβάσεων της NEK, περιλαμβάνουν τα εξής [143]:

1. Σήψη
2. Απόφραξη εντέρου λόγω συμφύσεων
3. Στενώσεις
4. Διαπύση τραύματος
5. Ενδοκοιλιακό απόστημα
6. Συρίγγια
7. Συμβάματα από στομία
8. Υποτροπή της νόσου
9. Σύνδρομο βραχέος εντέρου.

Η συχνότητα και το είδος των μετεγχειρητικών επιπλοκών εξαρτώνται από το είδος της χειρουργικής επέμβασης, με πιο συχνά να εμφανίζονται στην περιτοναϊκή παροχέτευση παρά στη λαπαροτομία. Παραδείγματος χάριν, η σήψη εμφανίζεται στην περιτοναϊκή παροχέτευση κατά 19% και στη λαπαροτομία κατά 6,8% και αυτό συμβαίνει διότι η εντερική σίτιση ξεκινά νωρίτερα μετά την λαπαροτομία και αποφεύγονται οι σηπτικές επιπλοκές από την παρατεταμένη παρεντερική σίτιση [144].

Στο 10-20% των πρόωρων βρεφών, που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και κυρίως σε περιτοναϊκή παροχέτευση, εμφανίζονται στενώσεις και συμφύσεις του λεπτού και του παχέος εντέρου, επιπλοκές που μπορούν να παρουσιαστούν και στα βρέφη, που υπόκεινται σε συντηρητική θεραπεία. Τα σημεία και συμπτώματα, που υποδεικνύουν την παρουσία των στενώσεων είναι οι αιμορραγικές κενώσεις, η περιορισμένη ανάπτυξη του νεογνού, οι διαταραχές θρέψης και η διάρροια. Οι στενώσεις

αντιμετωπίζονται χειρουργικά, με επακόλουθο την επιβάρυνση της υγείας του βρέφους και την αύξηση της διάρκειας της νοσηλείας [145].

Αν και οι περιπτώσεις των νεογνών, που εμφανίζουν διάτρηση του εντέρου είναι σχεδόν οι μισές (41%), η διαπύση του τραύματος και η δημιουργία ενδοκοιλιακού αποστήματος είναι πιο σπάνια, με ποσοστά 6% και 2,8%, αντίστοιχα, προφανώς λόγω της απομόνωσης των παθογόνων μικροοργανισμών που σχετίζονται με τη NEK [145].

Άλλες επιπλοκές, που μπορεί να προκύψουν στα βρέφη, που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο είναι τα εντερικά συρίγγια και το σύνδρομο βραχέος εντέρου, όταν γίνεται εκτομή του εντέρου >70%. Τα παραπάνω οδηγούν σε δυσασπορρόφηση και διάρροια. Ύστερα, από χειρουργική επέμβαση, η επανεμφάνιση της NEK, είναι σπάνια αλλά μπορεί να συμβεί [143].

Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης είναι 75% αλλά η θνησιμότητα ποικίλει σημαντικά ανάλογα με το βάρος γέννησης (10-44% σε βρέφη μικρότερα από 1500g, 0-20% σε βρέφη άνω των 2500g) [146].

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τις επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης στη NEK, περιλαμβάνουν [142]:

1. Το μέγεθος και τμήμα του εντέρου που αφαιρείται
2. Αν αφαιρεθεί η νήστιδα, υπάρχει καλύτερη πρόγνωση, σε σχέση με την αφαίρεση του ειλεού
3. Αν δεν αφαιρεθεί η ειλεοτυφλική βαλβίδα, υπάρχει καλύτερη πρόγνωση
4. Η ηλικία κύησης σχετίζεται με την κακή πρόγνωση και θνησιμότητα (όσο πιο μικρή είναι η ηλικία κύησης, τόσο αυξάνεται η κακή πρόγνωση και θνησιμότητα)
5. Αν αφαιρεθεί η ειλεοτυφλική βαλβίδα, χρειάζεται μήκος λεπτού εντέρου 30-45cm για την επιβίωση, ενώ αν δεν αφαιρεθεί η ειλεοτυφλική βαλβίδα, χρειάζεται 15cm.

Μετέπειτα επιπλοκές

Τα πρόωρα βρέφη, που επιβιώνουν ύστερα από τη NEK, παρουσιάζουν επιπλοκές και μετά την ανάρρωση, όπως χολόσταση, ηπατοκυτταρική βλάβη, δυσασπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K), ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων, ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση, λόγω της παρατεταμένης παρεντερικής διατροφής. Επίσης, μπορεί

να παρουσιάζουν στενώσεις εντέρου αρκετά χρόνια μετά, όπως και εξελκώσεις στην περιοχή της αναστόμωσης 5-13 χρόνια μετά [143].

Είναι επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι η NEK έχει σχέση με την καθυστερημένη ανάπτυξη και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές στα πρόωρα βρέφη και ειδικότερα, εκείνα που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση [147]. Η εκτίμηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών γίνεται με τη χρήση της κλίμακας Bayley. Πρόκειται για ένα σημαντικό εργαλείο αξιολόγησης της συμπεριφορικής, νοητικής και κινητικής κατάστασης παιδιών ηλικίας 1-42 μηνών. Παιδιά με βαθμολογία <70 έχουν σοβαρή νευρολογική ή νευροαναπτυξιακή διαταραχή [148].

Η χειρουργική επέμβαση σε βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, δε αποτελεί παράγοντα για χαμηλή νοητική και ψυχοκινητική διαταραχή της κλίμακας Bayley. Από την άλλη, τα βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, παρουσιάζουν εγκεφαλική παράλυση, κώφωση και τύφλωση [149]. Τα βρέφη με διάτρηση του εντέρου εμφανίζουν βαθμολογία <70 στη κλίμακα Bayley, όπως και τα βρέφη με λοίμωξη και με αυξημένη πιθανότητα εγκεφαλικής παράλυσης, τύφλωση και κώφωση [150].

Στα βρέφη με NEK, που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά, παρουσιάζονται, επίσης, διαταραχές της ανάπτυξης, όπως η μη φυσιολογική περίμετρος κεφαλής [149]. Τα βρέφη, με μη φυσιολογική περίμετρο κεφαλής, έχουν υποτονία, σπαστική τετραπληγία και σπαστική ημιπληγία [151]. Η αύξηση του σωματικού βάρους γίνεται με βραδύτερο ρυθμό στα βρέφη με NEK, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση, όπως και το ύψος [150].

4.1 Σύνδρομο βραχέος εντέρου

Το σύνδρομο του βραχέος εντέρου (Short bowel syndrome – SBS) ή απλά το σύντομο έντερο, είναι μια διαταραχή δυσασπορρόφησης, που προκαλείται από έλλειψη του λειτουργικού λεπτού εντέρου. Το κύριο σύμπτωμα είναι η διάρροια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, υποσιτισμό και απώλεια βάρους. Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν φούσκωμα, καούρα, αίσθημα κόπωσης, δυσανεξία στη λακτόζη και κακοσμία [152]. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν την αναιμία και τη νεφρολιθίαση [153].

Η κλινική ασθένεια σχετίζεται ελάχιστα με το μέγεθος του εντέρου που εκτοπίζεται, λόγω της μεταβλητότητας του μήκους του ανθρώπινου λεπτού εντέρου και της ικανότητας του εντέρου να αντισταθμίσει την εκτομή. Επομένως, ο καλύτερος ορισμός του SBS βασίζεται στην εντερική δυσλειτουργία, δηλαδή στην παρουσία σημαντικής δυσασπορρόφησης τόσο των μακροθρεπτικών όσο και των μικροθρεπτικών ουσιών. Το SBS είναι η συνηθέστερη αιτία της εντερικής αποτυχίας, δηλαδή όταν η γαστρεντερική λειτουργία ενός ατόμου είναι ανεπαρκής για να διατηρήσει την κατάσταση της θρεπτικής κατάστασης, χωρίς ενδοφλέβια ή εντερική συμπλήρωση [154].

Επιδημιολογία

Το σύνδρομο του βραχέος εντέρου επηρεάζει περίπου το 10-20% των ατόμων παγκοσμίως [155]. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι η κύρια αιτία του παιδιατρικού SBS και η πιο συνηθισμένη αιτία της παιδιατρικής εντερικής αποτυχίας στις ανεπτυγμένες χώρες [156].

Είναι δύσκολη η εξακρίβωση του επιπολασμού για τη συχνότητα και τη θνησιμότητα του SBS, λόγω των προκλήσεων που αντιμετωπίζει η έρευνα για το νεογνικό SBS. Σε πολυκεντρική μελέτη του 2008, ο Cole και συνεργάτες, ανέφεραν συχνότητα του

χειρουργικού SBS στο 0,7% των βρεφών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης και στο 1,1% με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, εκ των οποίων το 96% των περιπτώσεων οφειλόταν στην NEK [157]. Επιπλέον, το Canadian Collaborative Study Group ανέφερε μια συχνότητα του SBS, σε 4,8 εκατομμύρια / έτος σε ολόκληρο τον Καναδά [158], ενώ μελέτες μετά από μεταμόσχευση του εντέρου, δείχνουν επιπολασμό 2-3 εκατομμύρια ασθενείς ετησίως, εκ των οποίων οι μισοί είναι παιδιά [159, 160].

Μέχρι σήμερα, μόνο μια μελέτη έχει διερευνήσει τη νεογνική συχνότητα της θνησιμότητας του SBS. Αυτή η μελέτη του 2004 από την Ουαλία, ανέφερε πληθυσμιακή επίπτωση 24,5 ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις και αυξήθηκε σε 353,7 ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις σε πρόωρα βρέφη (<37 εβδομάδων κύησης) [161]. Το 2016, ο Fullerton και συνεργάτες, διαπίστωσαν ότι η συνολική επιβίωση ήταν 97% σε ένα έτος και 94,4% σε πέντε έτη [162].

Παθοφυσιολογία

Το μήκος του λεπτού εντέρου μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, από 2,75 μέτρα μέχρι και τα 10,49 μέτρα. Κατά μέσο όρο είναι περίπου 6,1 μέτρα. Λόγω αυτής της διακύμανσης, συνιστάται μετά από τη χειρουργική επέμβαση να προσδιορίζεται το μήκος του εντέρου, που παραμένει και όχι το μήκος που αφαιρείται [163].

Το σύνδρομο του βραχέος εντέρου συνήθως αναπτύσσεται όταν υπάρχει λιγότερο από 2 μέτρα του λεπτού εντέρου. Σε μια διαδικασία που ονομάζεται εντερική προσαρμογή, οι φυσιολογικές αλλαγές στο υπόλοιπο τμήμα του λεπτού εντέρου εμφανίζουν αύξηση της απορροφητικής ικανότητάς του. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν [163]:

- Διεύρυνση και επιμήκυνση των τριχοειδών αγγείων, που βρίσκονται στο βλεννογόνο
- Αύξηση της διαμέτρου του λεπτού εντέρου
- Μείωση του περισταλτισμού ή της κίνησης των τροφών μέσω του λεπτού εντέρου.

Η εντερική προσαρμογή επιχειρεί να αντισταθμίσει την απώλεια της απορροφητικής και πεπτικής ικανότητας στο SBS, αυξάνοντας την εντερική μάζα και την επιφάνεια και βελτιώνοντας την απορροφητική ικανότητα των εντεροκυττάρων. Η προσαρμογή είναι μια συνεχής διαδικασία που αρχίζει 24-48 ώρες μετά τη χειρουργική εκτομή και μπορεί να διαρκέσει χρόνια [164].

Η διαστολή του εντέρου και η δυσκινητικότητα προάγουν τη στασιμότητα, που οδηγεί σε βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο και μπορεί να συνεισφέρει στη δυσασπορρόφηση, στη βακτηριακή μετατόπιση, στη συστηματική μόλυνση και στην εντερική δυσλειτουργία λόγω της ηπατικής νόσου (Intestinal Failure Associated Liver Disease - IFALD) [165]. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την περαιτέρω προσαρμογή του εντέρου και την ικανότητα του βρέφους μην σιτίζεται παρεντερικά [166].

Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με επιτυχία της προσαρμογής του εντέρου συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της περιορισμένης έκτασης της εκτομής, του τμήματος του εντέρου που έχει αφαιρεθεί (νήστιδα έναντι ειλεού), της παρουσίας της ειλεοκυφλικής βαλβίδας, της αποκατάστασης του εντέρου και της διατήρησης της κατάλληλης θρεπτικής κατάστασης. Το υπολειπόμενο μήκος του εντέρου είναι ο συχνός προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης της εντερικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με SBS [167].

Αιτιολογία

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι η πιο συνηθισμένη αιτία του SBS (35%) στα νεογνά, ακολουθούμενη από την εντερική απόφραξη (25%), τον γαστροσχισμό (18%), την ανώμαλη συστροφή του εντέρου (14%) και τη νόσο Hirschsprung's (2%) [168]. Στα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, η NEK παραμένει η κυρίαρχη αιτία του SBS.

Σύμφωνα με τους Duro και συνεργάτες, από τους ασθενείς, που είχαν NEK και χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση, το 42% ανέπτυξε SBS. Το SBS συνδέεται με μεταβλητές που χαρακτηρίζουν τη σοβαρότητα της NEK, όπως το βάρος γέννησης <750 γραμμάρια, η χρήση των αντιβιοτικών, η εντερική σίτιση πριν από τη διάγνωση της NEK και το ποσοστό της εκτομής του λεπτού εντέρου [169].

Κλινική πορεία

Η κλινική πορεία των ασθενών με SBS μπορεί να περιγραφεί σε τρία κλινικά στάδια:

- *Στάδιο I (οξεία φάση)*: Οι περισσότεροι ασθενείς μεταβαίνουν στην οξεία φάση του συνδρόμου, η οποία ξεκινά περίπου 1 εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση και διαρκεί έως και 3 εβδομάδες [170]. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από μεγάλες απώλειες

υγρών και ηλεκτρολυτών στα κόπρανα και απαιτείται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και παρεντερική διατροφή. Η ιατρική διαχείριση στοχεύει στη διατήρηση της ισορροπίας των υγρών και ηλεκτρολυτών. Ανάλογα με την έκταση της εντερικής εκτομής, η οξεία φάση συνδέεται γενικά με την υπερέκκριση του γαστρικού ιστού. Η θεραπεία με αναστολείς H₂ ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων μπορεί να καταστεί αναγκαία κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου [171].

- *Στάδιο II (φάση ανάκαμψης):* Ξεκινά μετά από μερικές εβδομάδες και συνεχίζεται για αρκετούς μήνες [170]. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από σταδιακή βελτίωση της διάρροιας. Η εξάρτηση από την παρεντερική διατροφή σχετίζεται με τον βαθμό της αρχικής απώλειας του εντέρου, την κατάσταση του εναπομείναντος εντέρου κατά το χρόνο της χειρουργικής επέμβασης και τις αντισταθμιστικές ιστοαρχιτεκτονικές μεταβολές στον υπολειμματικό βλεννογόνο του εντέρου. Η κλινική αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου περιλαμβάνει την προσεκτική έναρξη της εντερικής διατροφής και τη σταδιακή διακοπή της παρεντερικής διατροφής [171].
- *Στάδιο III (φάση συντήρησης):* Υποδηλώνει επιτυχή εντερική προσαρμογή [170]. Σε αυτό το στάδιο, η εντερική διατροφή είναι ανεκτή και η παρεντερική διατροφή μπορεί να διακοπεί. Ο χρόνος που απαιτείται για να ξεκινήσει αυτό το στάδιο, ποικίλλει ανάλογα με την κλινική πορεία και τις επιπλοκές, που εμφανίζει το βρέφος [171].

Στο SBS, η κλινική πορεία και η έκβαση της νόσου, εξαρτώνται από το μήκος και την κατάσταση του εναπομείναντος εντέρου, την ηλικία του ασθενούς, τα τμήματα του εντέρου, που έχουν αποκοπεί, την ύπαρξη της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και άλλες συννοσηρότητες [172].

Θεραπεία

Η εντερική ανεπάρκεια (Intestinal Failure – IF) αποτελεί ένα δευτερογενές σύνδρομο του βραχέος έντερου στα βρέφη [172]. Παρόλο που τα αίτια του SBS είναι διαφορετικά, η διαχείριση της περιλαμβάνει την παρεντερική διατροφή και την πρώιμη εντερική διατροφή. Το 1968, ο Dudrick και ο Willmore ανέφεραν για πρώτη φορά την επιτυχημένη διαχείριση του νεογνικού συνδρόμου του βραχέος εντέρου, χρησιμοποιώντας την παρεντερική διατροφή (Parenteral Nutrition – PN) [173]. Ενώ η παρεντερική διατροφή ήταν το μέσο αντιμετώπισης της εντερικής ανεπάρκειας, υπάρχει

νοσηρότητα και θνησιμότητα, που οδηγεί κυρίως σε ηπατική νόσο και σηψαιμία. Ο γενικός στόχος στη διαχείριση ασθενών με εντερική ανεπάρκεια, είναι η απεξάρτηση από την παρεντερική διατροφή ή η «εντερική αυτονομία». Η εντερική αυτονομία πραγματοποιείται μέσω της εντερικής προσαρμογής, μια διαδικασία με την οποία το έντερο αντισταθμίζει την μαζική εκτομή του εντέρου για να βελτιώσει την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και υγρών από το εναπομείναν έντερο [174].

Εντερική Σίτιση

Η εντερική σίτιση, μετά από εκτομή του εντέρου, βοηθά στην αντιμετώπιση της εντερικής ανεπάρκειας και βελτιώνει την εντερική αυτονομία [175]. Η χρονική διάρκεια, ο τύπος και η πορεία της εντερικής διατροφής μπορούν να επηρεάσουν την εντερική αυτονομία. Η στρατηγική της "ανάπαυσης του εντέρου" προκαλεί ατροφία στον εντερικό βλεννογόνο, ακόμη και όταν υπάρχει επάρκεια της θρέψης παρεντερικά. με κατάλληλες παρεντερικές θερμίδες [175, 176].

Υπάρχουν λίγες μελέτες που περιγράφουν τη επιλογή της εντερικής διατροφής σε βρέφη με εντερική ανεπάρκεια. Εντούτοις, το ανθρώπινο γάλα, όταν είναι διαθέσιμο, προτιμάται καθώς περιέχει αυξητικούς παράγοντες και ανοσοσφαιρίνες και μπορεί να προωθήσει την εντερική προσαρμογή [175]. Εάν το ανθρώπινο γάλα δεν είναι διαθέσιμο, χρησιμοποιείται στοιχειακή διατροφή, ακόμα και μετά την διακοπή της παρεντερικής διατροφής [177]. Σε βρέφη, που εξαρτώνται από την παρεντερική σίτιση, η συχνή διατροφή στάγδην έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, αυξάνει το βάρος, καθώς και μειώνει το χρόνο για την ένταξη στην εντερική σίτιση [178].

Παρεντερική Σίτιση

Η παρεντερική σίτιση είναι το επίκεντρο της διαχείρισης της εντερικής ανεπάρκειας. Η παρεντερική σίτιση περιλαμβάνει ένα σύνολο κατάλληλων μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια), ηλεκτρολύτες και μικροθρεπτικά συστατικά, που διανέμονται μέσω της έγχυσης από φλεβικό καθετήρα. Η χορήγηση της παρεντερικής διατροφής απαιτεί σωστή αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης του βρέφους, καθώς και των διατροφικών του αναγκών [176].

Η παρατεταμένη χρήση της παρεντερικής σίτισης είναι απολύτως ζωτική για τα βρέφη με σύνδρομο του βραχέος εντέρου. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί εγγενείς κίνδυνοι, που απαιτούν συνεχή προσοχή και πρόληψη. Η ηπατική νόσος και η αιματογενής λοίμωξη σχετίζονται με τον φλεβικό καθετήρα, και αυτό ανήκει στις κύριες πηγές νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτά τα βρέφη [174].

Συντηρητική θεραπεία

Εκτός από τα αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου του βραχέος εντέρου, χρησιμοποιούνται και άλλοι φαρμακολογικοί παράγοντες για την διαχείριση της εντερικής ανεπάρκειας.

1. *Θεραπεία κλειδώματος με αιθανόλη (Ethanol lock therapy)*: Η αιθανόλη έχει τόσο αντιμικροβιακές όσο και αντινωδολυτικές ιδιότητες, που την καθιστούν ιδανική λύση για το "κλείδωμα" για την πρόληψη της μόλυνσης. Το διάλυμα αιθανόλης 70% εισάγεται στον καθετήρα ανά διαστήματα. Μια μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα της αιθανόλης σε παιδιατρικούς ασθενείς με εντερική ανεπάρκεια, έδειξε μείωση των λοιμώξεων, που σχετίζονται με το κεντρικό φλεβικό καθετήρα σε 1000 ημέρες [179].

2. *Καταστολή των οξέων*: Ενώ η καταστολή των οξέων δεν συνιστάται στη ρύθμιση του συνδρόμου βαριάς μορφής, είναι σημαντική στη θεραπεία του υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος, που συμβαίνει μετά την εκτομή του εντέρου. Τα υγιή άτομα εκκρίνουν περίπου 750 ml / ημέρα γαστρικού οξέος. Μετά από την εντερική εκτομή, μπορεί να υπάρξει μια προσωρινή έντονη αύξηση της έκκρισης του γαστρικού οξέος, μέχρι 4.1l / ημέρα [180]. Για αυτήν την περίπτωση χρησιμοποιούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές του υποδοχέα τύπου 2 της ισταμίνης [181].

3. *Αντιδιαρροϊκή αγωγή*: Η διάρροια μπορεί συχνά να έχει επιπτώσεις στην κλιμάκωση της εντερικής διατροφής. Μπορεί να οφείλεται από την ταχεία διέλευση της τροφής από το λεπτό έντερο, που προκύπτει από την ανώμαλη ανατομία και την απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας [182]. Η θεραπευτική αγωγή της διάρροιας, που σχετίζεται με την ταχεία διέλευση, γίνεται συχνά μέσω των αγωνιστών του υποδοχέα οπιοειδών, που αναστέλλουν τη συστολή του εντερικού λείου μυός [180].

Η δυσασπορρόφηση του χολικού άλατος ή η «χολερειακή» διάρροια είναι μια άλλη σημαντική αιτία της διάρροιας. Τα χολικά άλατα τυπικά απορροφώνται στον ειλεό. Με

την αφαίρεση του ειλεού, τα χολικά άλατα διαχέονται πλέον στο παχύ έντερο. Τα βακτηρίδια της χλωρίδας του παχέος εντέρου αποικοδομούν τα χολικά άλατα σε ελεύθερα χολικά οξέα και στη συνέχεια διεγείρουν την κίνηση του χλωρίου και του νερού στο κόλον. Αυτή η διάρροια μπορεί να αντιμετωπιστεί με ρητίνες, που δεσμεύουν τα χολικά οξέα (π.χ. χοληστυραμίνη) [180].

4. *Προώθηση κινητικότητας*: Η εντερική δυσκινησία είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην εντερική τροφική δυσανεξία, ιδιαίτερα στο NEC, όπου η ισχαιμική βλάβη και οι επανορθωτικές μεταβολές καταλήγουν σε αλλοίωση της κινητικότητας [182]. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, τα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης και της αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος, έχουν βέλτιστα αποτελέσματα στην κινητικότητα [183].

Χειρουργείο και Θεραπευτικές Στρατηγικές

1. *Αγγειακή πρόσβαση*: Δεδομένης της παρατεταμένης ανάγκης για ενδοφλέβια χορήγηση της παρεντερικής διατροφής, η διατήρηση της ανοικτής πρόσβασης είναι ζωτικής σημασίας [174].

2. *Χειρουργείο*: Οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται για να διευκολύνουν τη μείωση του διασταλμένου εντέρου και την επιμήκυνση του υπόλοιπου έντερο για την προώθηση της απορρόφησης, την ενίσχυση της κινητικότητας και τον περιορισμό της βακτηριακής υπερανάπτυξης. Το πρώτο χειρουργείο (Bianchi), περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1980. Πρόσφατα, χρησιμοποιείται η διαδικασία STEP (serial transverse enteroplasty - σειριακή εγκάρσια εντεροπλαστική), μια λιγότερο τεχνικά δύσκολη λειτουργία. Με τη μέθοδο STEP, σε πολλούς ασθενείς το έντερο αποκτά πλήρη αυτονομία [174].

3. *Μεταμόσχευση εντέρου*: Τα παιδιά με εντερική ανεπάρκεια μπορεί να υποβληθούν σε μεταμόσχευση του εντέρου, ύστερα από σοβαρή προοδευτική ηπατική νόσο, απώλεια της φλεβικής πρόσβασης, σε υποτροπιάζουσες μολύνσεις από την κεντρική γραμμή ή την απώλεια της εντερικής αυτονομίας, λόγω ανατομίας. Με βάση τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, το 2016, το ποσοστό επιβίωσης για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν 68%, αν και η επιβίωση του μοσχεύματος για παιδιά ηλικίας <18 ετών

είναι <60%. Ο συνολικός αριθμός των εντερικών μεταμοσχεύσεων έχει μειωθεί από το 2008 [184].

Επιπλοκές

Υπερέκκριση του γαστρικού οξέος: Παρατηρείται περίπου στο 50% όλων των ασθενών με SBS. Η αυξημένη γαστρική παραγωγή σε SBS μπορεί να προδιαθέτει ένα όξινο-πεπτικό τραυματισμό, να επιδεινώνει τις απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών και να υποβαθμίζει την ενδοαυλική πέψη. Επίσης, μπορεί να προκαλεί δυσασπορρόφηση προκαλώντας απενεργοποίηση των παγκρεατικών εξωκρινών ενζύμων και την καθίζηση των χολικών αλάτων (και αναποτελεσματικό σχηματισμό του μικκυλίου) στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου [171].

Βακτηριακή υπερανάπτυξη: Παρατηρείται σε ποσοστό έως και 60% όλων των ασθενών με SBS [168]. Η επέκταση της βακτηριακής χλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε αποσύζευξη των χολικών οξέων, στον ανταγωνισμό με τους μεταβολίτες, στην κατανάλωση των εντερικών θρεπτικών ουσιών και βιταμινών, στη συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών όπως το D-γαλακτικό οξύ και στη βακτηριακή μετατόπιση, που προκαλεί αιματογενείς λοιμώξεις. Τα κλινικά συμπτώματα της βακτηριακής υπερανάπτυξης περιλαμβάνουν το κοιλιακό άλγος, την ανορεξία, τον έμετο, τη διάρροια, τις κράμπες και την μεταβολική οξέωση από τη συσσώρευση D-γαλακτικού οξέος [171].

D-γαλακτική οξέωση: Είναι μια κλασική επιπλοκή της βακτηριακής υπερανάπτυξης [168]. Τα εντερικά βακτήρια παράγουν τόσο L-γαλακτικό όσο και D-γαλακτικό οξύ, εκ των οποίων μεταβολίζεται μόνο το L-γαλακτικό οξύ. Το D-γαλακτικό οξύ μπορεί να συσσωρευτεί σε τοξικά επίπεδα, προκαλώντας μερικές φορές νευρολογικά προβλήματα, από αποπροσανατολισμό σε κόμα. Για την πρόληψη της D-γαλακτικής οξέωσης, χορηγούνται αντιβιοτικά για τον έλεγχο της βαριάς υπερτροφίας και τη μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων σε ασθενείς, που σιτίζονται μερικώς εντερικά [171].

Μετατόπιση των εντερικών βακτηριδίων: Αποτελεί μια σημαντική επιπλοκή του SBS μαζί με την βακτηριακή υπερανάπτυξη. Η θεραπεία της βακτηριακής υπερανάπτυξης είναι εμπειρική και χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά ενάντια στα εντερικά βακτήρια για 7-14

ημέρες, με «ανάπαυση» για 14-21 ημέρες, και στη συνέχεια επανάληψη του κύκλου. ο κύκλος επαναλαμβάνεται [171].

Νόσος του ήπατος: Η ασθένεια του ήπατος στο SBS, ειδικά η χολόσταση, είναι απειλητική για την ηπατική λειτουργία, και συνήθως αντιμετωπίζεται άμεσα κατά την εντερική ανεπάρκεια [185]. Η χολόσταση σχετίζεται με την μειωμένη επιβίωση στους ασθενείς με SBS [186]. Ο ακριβέστερος όρος της νόσου είναι "εντερική ασθένεια που σχετίζεται με την ηπατική νόσο" (intestinal failure associated liver disease - IFALD). Η νόσος αντιπροσωπεύει μια μυριάδα προβλημάτων, που συμβάλλουν σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία στο βρέφος, ύστερα από χρόνια παρεντερική σίτιση. Οι παράγοντες, που σχετίζονται με την ανάπτυξη του IFALD, είναι η νηστεία / η έλλειψη εντερικής ή από του στόματος σίτισης, η μειωμένη ροή της χολής, οι μεταβολές στην εντεροηπατική κυκλοφορία, η λοίμωξη, καθώς και τα παρεντερικά λιπιδικά διαλύματα, που περιέχουν ηλιέλαιο. Τα δύο τελευταία έχουν εμφανιστεί ως σημαντικοί παράγοντες στη νοσηρότητα και θνησιμότητα, και οι πρόσφατες προσπάθειες σε θεραπευτικές στρατηγικές έχουν στραφεί προς την κατεύθυνση αυτή, δηλαδή την πρόληψη της μόλυνσης και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου, που σχετίζεται με το λιπίδια [174].

Πρόγνωση

Το σύνδρομο του βραχέος εντέρου είναι η πιο συνηθισμένη αιτία παρατεταμένης εντερικής αποτυχίας. Περίπου το 85% - 94% των βρεφών με SBS επιβιώνουν στη νεογνική περίοδο. Η πρόγνωση της νόσου συνδέεται με την ηλικία του ασθενούς, το μήκος του λεπτού εντέρου, την παρουσία λοίμωξης, την εμφάνιση επιπλοκών της παρεντερικής σίτισης και την ικανότητα προσαρμογής του εναπομένου εντέρου. Έχουν αναφερθεί αρκετές θεραπευτικές και χειρουργικές μέθοδοι για τη βελτίωση της προσαρμογής του εντέρου, αλλά η εντερική διατροφή παραμένει ένας σημαντικός και ελεγχόμενος παράγοντας. Η άμεση τροφική επίδραση των θρεπτικών ουσιών και η διέγερση των γαστρεντερικών εκκρίσεων και των ορμονικών παραγόντων ενισχύει την εντερική προσαρμογή [187].

Συμπεράσματα

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι μια γαστρεντερική ασθένεια έκτακτης ανάγκης, που επηρεάζει κυρίως τα πρόωρα νεογνά. Η παθογένεια της NEK είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το χαμηλό βάρος γέννησης, τη διατροφή με υποκατάστατα γάλακτος, τις υποξικές / ισχαιμικές προσβολές και τη μικροβιακή δυσβολία.

Η διαχείριση της NEK περιλαμβάνει την ιατροφαρμακευτική διαχείριση για όλες τις περιπτώσεις των ασθενών, και σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χειρουργική επέμβαση. Η φροντίδα για το βρέφος με νεκρωτική εντεροκολίτιδα, παρέχεται καλύτερα από μια πολυεπιστημονική ομάδα, η οποία περιλαμβάνει τον παιδοχειρουργό, τον νεογνολόγο, τον γαστρεντερολόγο, τους παιδιατρικούς νοσηλευτές, το παραϊατρικό προσωπικό και το προσωπικό, γενικά, της μονάδας της εντατικής φροντίδας των νεογνών, με σκοπό την αξιολόγηση και τη διαχείριση του βρέφους.

Μια πρόσφατη μορφή θεραπείας είναι η χρήση συγκεκριμένων τύπων κυττάρων, με σκοπό την αντιμετώπιση της βακτηριακού αποικισμού, καθώς τα χαρακτηριστικά των βακτηριακών πληθυσμών σχετίζονται με την νόσο, αν και ορισμένα σημεία της παθογένειας παραμένουν ασαφή. Επίσης, η χρήση προβιοτικών έχει μελετηθεί, αλλά δεν υπάρχει συμφωνία στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με τα είδη και τις δοσολογίες. Αν και οι αυξητικοί παράγοντες, που εντοπίζονται στο μητρικό γάλα, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, μπορεί να είναι χρήσιμοι στην πρόληψη των ασθενειών, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων στη NEK, εξαρτάται από την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης, για να χρησιμοποιηθούν οι παράγοντες αυτοί [188].

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πρόωρα νεογνά. Τα πρόσφατα στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι η εντερική σίτιση των νεογνών με μητρικό γάλα μετά από χειρουργική επέμβαση, έχει ευεργετικά

αποτελέσματα για την υγεία των νεογνών αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την έναρξη της εντερικής σίτισης μετά από χειρουργείο. Σε πρόσφατα ερευνητικά ευρήματα, η στοιχειακή διατροφή είναι αυτή, που προτείνεται, για την έναρξη της εντερικής σίτισης μετά από χειρουργείο στη νεκρωτική εντεροκολίτιδα.

Βιβλιογραφία

1. Diehl – Jones WL, Askin DF, (2004). Nutritional modulation of neonatal outcomes. *AACN clinical issues* 15:83-96
2. Κωστάλος Χ, (1996). *Νεογνολογία*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας
3. Schnabl KL, Van Aedre JE, Thomson AB, Clandimin MT, (2008). Necrotizing enterocolitis: Amultifactorial disease with no cure. *World Journal of Gastreenterology* 14:2142-2161
4. Srinivasan PS, Blandler MD, D’ Souza A, (2008). Necrotizing enteorocolitis. *Clinics in Perinatology* 35:251-272
5. Neu J, (2015). Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 18:285–8
6. Μπιλάλη Α, Μπαρτσόκας Χ, Βελονάκης Ε, (2012). Νεκρωτική εντεροκολίτιδα και πρόωρα νεογνά. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 293(3): 290-310
7. Bradshaw WT, (2009). Necrotizing enterocolitis: Etiology, presentation, management and outcomes. *Journal of Perinatology and Neonatal Nursing* 23:87-94
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, (2017). Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstetrics and Gynecology* 130(4):e187–e199
9. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators, (2014). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 385(9963):117–171
10. Thanh NX, Toye J, Savu A, Kumar M, Kaul P, (2015). Health service use and costs associated with low birth weight: a population level analysis. *Journal of Pediatrics* 167:551–6.e1–3

11. Chowning R, Radmacher P, Lewis S, Serke L, Pettit N, Adamkin DH, (2016). A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. *Journal of Perinatology* 36:221–4
12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. et al, (2015). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 314:1039-1051
13. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA, (1965). Necrotizing enterocolitis in premature infants. *Journal of Pediatrics* 66:697–705
14. Yajamanyam PK, Rasiah SV, Ewer AK, (2014). Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology* 4:31–42
15. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ, (2014). Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 10:875–84
16. Gregory KE, DeForge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ, (2011). Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Advances in Neonatal Care* 11:155–64
17. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS. et al, (2012). Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics* 129: 298- 304
18. Χατζιωαννίδης K, (2002). Νεκρωτική εντεροκολίτιδα: Νεότερες απόψεις. *Παιδιατρική* 65:232–240
19. Zani A, Pierro A, (2015). Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Res* 4: F1000 Faculty Rev-1373
20. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. et al, (2010). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126: 443-456
21. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, Sanchez PJ, Shankaran S, Van Meurs KP, Ball MB. et al, (2015). Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *New England Journal of Medicine* 372(4):331–340
22. Lin PW, Stoll BJ, (2006). Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 368:1271-1283

23. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, (2013). Necrotizing Enterocolitis in Term Infants. *Clinics in Perinatology* 40: 69-78
24. Lee Y, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH, (2017). Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatrics & Neonatology* 58(1):57-62
25. Sinha SK, Gupta S, Donn SM, (2008). Immediate respiratory management of the preterm infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 13:24–9
26. Capozzi G, Santoro G, (2011). Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 24(1):15–6
27. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT, (2011). Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *Journal of Nutritional Biochemistry* 22:511–21
28. Barcellini W, Imperiali FG, Zaninoni A, Reda G, Consonni D, Fattizzo B, Lonati S, Nobili L, Zanella A, Cortelezzi A, (2014). Toll-like receptor 4 and 9 expression in B-chronic lymphocytic leukemia: relationship with infections, autoimmunity and disease progression. *Leukemia & Lymphoma* 55:1768–73
29. Ghoneim N, Bauchart-Thevret C, Oosterloo B, Stoll B, Kulkarni M, de PIPAON MS, Zamora IJ, Olutoye OO, Berg B, Wittke A. et al, (2014). Delayed initiation but not gradual advancement of enteral formula feeding reduces the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm pigs. *PLoS ONE* 9:e106888
30. Ward JB, Keely SJ, (2014). Oxygen in the regulation of intestinal epithelial transport. *Journal of Physiology* 592:2473–89
31. Shulhan J, Dicken B, Harting L, Larsen B, (2017). Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products. *Advances in Nutrition* 8(1):80-91
32. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, (2015). Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 212:505.e1–13

33. Tappenden KA, (2002). Provision of phosphorylatable substrate during hypoxia decreases jejunal barrier function. *Nutrition* 18:168–72
34. Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M, (2007). Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutrition in Clinical Practice* 22:174–82
35. Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA, (2014). The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clinics in Laboratory Medicine* 34:771–85
36. Tanner SM. et al, (2015). Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis: Modeling the Innate Immune Response. *American Journal of Pathology* 185:4-16
37. Sodhi CP. et al, (2010). Toll-Like Receptor—4 Inhibits Enterocyte Proliferation via Impaired β -Catenin Signaling in Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterology* 138:185-196
38. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ, (2014). Toll-Like Receptor Regulation of Intestinal Development and Inflammation in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Pathophysiology* 21: 81-93
39. Yazji I. et al, (2013). Endothelial TLR4 Activation Impairs Intestinal Microcirculatory Perfusion in Necrotizing Enterocolitis via eNOS-NO-Nitrite Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110:9451-9456
40. Afrazi A. et al, (2014). Toll-Like Receptor 4-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress in Intestinal Crypts Induces Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Biological Chemistry* 289:9584-9599
41. Hyman P, Thapar N, (2013). *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility and Functional Disorders in Children, Clinical Gastroenterology*. In: Di Faure, L.T., Ed., Springer Inc., 257-270
42. Reisinger KW. et al, (2014). Breast-Feeding Improves Gut Maturation Compared with Formula Feeding in Preterm Babies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 59:720-724
43. Watkins DJ, Besner GE, (2013). The Role of the Intestinal Microcirculation in Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery* 22: 83-87
44. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ, (2007). The Role of the Intestinal Barrier in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Shock* 27:124- 133

45. Caplan MS, Simon D, Jilling T, (2005). The Role of PAF, TLR, and the Inflammatory Response in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery* 14:145-151
46. Weitkamp JH. et al, (2014). Small Intestinal Intraepithelial TCR T Lymphocytes Are Present in the Premature Intestine but Selectively Reduced in Surgical Necrotizing Enterocolitis. *PLoS ONE* 9:e99042
47. Eaton S, Rees CM, Hall NJ, (2016). Current Research in Necrotizing Enterocolitis. *Early Human Development* 97:33-39
48. Caplan MS, (2010). Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Observations, Pathophysiology, and Prevention. In: Martin, R.J. and Fanarof, A.A., Eds., *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th Edition, Mosby, Missouri, 1431-1440
49. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F. et al, (2014). Epigenetic Effects of Human Breast Milk. *Nutrients* 6:1711-1724
50. Trinchese G, Cavaliere G, Canani RB, Matamoros S, Bergamo P, De Filippo C. et al, (2015). Human, Donkey and Cowmilk Differently Affects Energy Efficiency and Inflammatory State by Modulating Mitochondrial Function and Gut Microbiota. *Journal of Nutritional Biochemistry* 26:1136-1146
51. Brower-Sinning R, Zhong D, Good M, Firek B, Baker R, Sodhi CP. et al, (2014). Mucosa Associated Bacterial Diversity in Necrotizing Enterocolitis. *PLoS One* 9:e105046
52. Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA, (1988). Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatrics in Review* 9:219
53. Kliegman RM, Fanaroff AA, (1984). Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* 310:109
54. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, (2013). Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clinics in Perinatology* 40:69
55. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O, (2006). Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Journal of Pediatric Surgery* 41:792

56. Epelman M, Daneman A, Navarro OM. et al, (2007). Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 27:285
57. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, et al, (2006). Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* 26:342
58. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS, (2018). Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Radiology* 48:658
59. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M. et al, (2017). Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 7:336
60. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD. et al, (2017). Surgical necrotizing enterocolitis. *Seminars in Perinatology* 41:70
61. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ, (2016). Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13:590
62. Garbi-Goutel A, Brévaut-Malaty V, Panuel M, et al, (2014). Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age. *Journal of Pediatric Surgery* 49:508
63. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL. et al, (2005). Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* 25:14
64. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG, (2014). Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatrics* 164:61
65. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R, (2007). Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *Journal of Perinatology* 27:661
66. Riffaud L, Ndikumana R, Azzis O, Cadre B, (2008). Glial heterotopia of the face. *Journal of Pediatric Surgery* 43:e1
67. Cordova J, Sriram S, Patton T. et al, (2016). Manifestations of Cow's-Milk Protein Intolerance in Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 62:140

68. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD. et al, (2017). Surgical necrotizing enterocolitis. *Seminars in Perinatology* 41:70
69. Lee JS, Polin RA, (2003). Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology* 8:449–459
70. O'Neill JA, Stahlman MT, Meng HC, (1975). Necrotizing enterocolitis in the newborn: operative indications *Annals of Surgery* 182(3):274–279
71. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD, (2015). Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *American Surgeon* 81(5):438–443
72. Thakkar HS, Lakhoo K, (2016). The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Early Human Development* 97:25-28
73. Ein SG, Marshall DG, Girvan D, (1977). Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 12:963–967
74. Rakshasbhuvankar A, Rao S, Minutillo C, Gollow I, Kolar S, (2012). Peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotising enterocolitis or spontaneous intestinal perforation: a retrospective cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 48(3):228–234
75. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC. et al, (2006). Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *New England Journal of Medicine* 354(21):2225–2234
76. Zani A, Eaton S, Puri P. et al, (2015). International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *European Journal of Pediatric Surgery* 25(1):27–33
77. Rees CM, Hall NJ, Eaton S, Pierro A, (2005). Surgical strategies for necrotising enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom, *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 90(2):152–155
78. Singh M, Owen A, Gull S, Morabito A, Bianchi A, (2006). Surgery for intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma. *Journal of Pediatric Surgery* 41(4):725–729
79. Hall NJ, Curry J, Drake DP, Spitz L, Kiely EM, Pierro A, (2005). Resection and primary anastomosis is a valid surgical option for infants with necrotizing enterocolitis who weigh less than 1000 g. *Archives of Surgery* 140(12):1149–1151

80. Pang KK, Chao NS, Wong BP, Leung MW, Liu KK, (2012). The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: a single centre experience. *European Journal of Pediatric Surgery* 22(1):85–90
81. Ron O, Davenport M, Patel S. et al, (2009). Outcomes of the “clip and drop” technique for multifocal necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 44(4):749–754
82. Lakhoo K, Morgan RD, Thakkar HS. et al, (2015). Exploratory laparotomy in the management of confirmed necrotizing enterocolitis. *Annals of Pediatric Surgery* 11(2):123–126
83. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, (2012). Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 97(5):F318–F322
84. Rees CM, Pierro A, Eaton S, (2007). Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 92(3):F193–F198
85. Pammi M, Haque KN, (2015). Pentoxifylline for Treatment of Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: Cd004205
86. Travadi J, Patole S, Charles A, Dvorak B, Doherty D, Simmer K, (2006). Pentoxifylline Reduces the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis in a Neonatal rat Model. *Pediatric Research* 60:185-189
87. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, Lauriti G, Smith VV, Bollini S. et al, (2014). Amniotic Fluid Stem Cells Improve Survival and Enhance Repair of Damaged Intestine in Necrotising Enterocolitis via a COX-2 Dependent Mechanism. *Gut* 63:300-309
88. Wei J, Zhou Y, Besner GE, (2015). Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor and Enteric Neural Stem Cell Transplantation in the Prevention of Experimental Necrotizing Enterocolitis in Mice. *Pediatric Research* 78:29-37
89. Siggers J, Ostergaard MV, Siggers RH, Skovgaard K, Molbak L, Thymann T. et al, (2013). Postnatal Amniotic Fluid Intake Reduces Gut Inflammatory Responses and Necrotizing Enterocolitis in Preterm neonates. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology* 304:864-875

90. Good M, Siggers RH, Sodhi CP, Afrazi A, Alkhudari F, Egan CE. et al, (2012). Amniotic Fluid Inhibits Toll-Like Receptor 4 Signaling in the Fetal and Neonatal Intestinal Epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109:11330-11335
91. Yang J, Su Y, Zhou Y, Besner GE, (2014). Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor [HB-EGF] Therapy for Intestinal Injury: Application and Future Prospects. *Pathophysiology* 21:95-104
92. Maheshwari A, (2015). Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 42:567-585
93. Newburg DS, (2009). Neonatal Protection by an Innate Immune System of Human Milk Consisting of Oligosaccharides and Glycans. *Journal of Animal Science* 87:26-34
94. Pammi M, Abrams SA, (2015). Oral Lactoferrin for the Prevention of Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2:CD007137
95. Rich BS, Dolgin SE, (2017). Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics in Review* 38 (12):552–559
96. American Academy of Pediatrics, (2012). Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 129(3):e827–e841
97. Ziegler EE, Carlson SJ, (2009). Early nutrition of very low birth weight infants. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 22(3):191–7
98. AlFaleh K, Anabrees J, (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4):CD005496
99. Morgan J, Young L, McGuire W, (2015). Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (10):CD001241
100. Morgan J, Young L, McGuire W, (2014). Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12(12):CD001970
101. Xu J, Sherry LM, Kenneth DK, Brigham AB, (2016). Deaths: Final Data for 2013. *National Vital Statistics Reports* 64(2):97

102. Schanler RJ, Abrams SA, Kim MS, (2017). *Management of necrotizing enterocolitis*. Ανάκτηση από: <https://www.uptodate-com.proxy.library.rcsi.ie/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns?>
103. Neu J, Walker WA, (2011). Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* 364(03):255–264
104. Vollman JH, Smith WL, Tsang RC, (1976). Necrotizing enterocolitis with recurrent hepatic portal venous gas. *Journal of Pediatrics* 88(03):486–487
105. Brotschi B, Baenziger O, Frey B, Bucher HU, Ersch J, (2009). Early enteral feeding in conservatively managed stage II necrotizing enterocolitis is associated with a reduced risk of catheter-related sepsis. *Journal of Perinatal Medicine* 37(06):701–705
106. Bohnhorst B, Müller S, Dördelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF, (2003). Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 143(04):484–487
107. Kastenber ZJ, Sylvester KG, (2013). The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 40(01):135–148
108. Chen Y, Chang KTE, Lian DWQ. et al, (2016). The role of ischemia in necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 51(08):1255–1261
109. Chen Y, Koike Y, Miyake H. et al, (2016). Formula feeding and systemic hypoxia synergistically induce intestinal hypoxia in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatric Surgery International* 32(12):1115–1119
110. Karagianni P, Briana DD, Mitsiakos G. et al, (2010). Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results. *American Journal of Perinatology* 27(05):367–373
111. Owens L, Burrin DG, Berseth CL, (2002). Minimal enteral feeding induces maturation of intestinal motor function but not mucosal growth in neonatal dogs. *Journal of Nutrition* 132(09):2717–2722
112. Hock AM, Chen Y, Miyake H, Koike Y, Seo S, Pierro A, (2018). Initiation of Enteral Feeding After Necrotizing Enterocolitis. *European Journal of Pediatric Surgery* 28(1):44-50

113. Cruz D, Bazacliu C, (2018). Enteral feeding composition and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* S1744-165X(18)30095-7
114. Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM, (2017). Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. *Advances in Nutrition* 8(1): 80–91
115. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT, (2011). Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *Journal of Nutritional Biochemistry* 22:511–21
116. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ, (2008). Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Seminars in Perinatology* 32:70–82
117. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, Puder M, (2012). A.S.P.E. N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 36:506–23
118. Robinson DT, Shah S, Murthy K, (2014). Parenteral nutrition use and associated outcomes in a select cohort of low birth weight neonates. *American Journal of Perinatology* 31:933–8
119. Blackmer A, Luisa PM, (2015). Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. *Nutrition in Clinical Practice* 30:337–43
120. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S, (2015). Optimising enteral nutrition in growth restricted extremely preterm neonates—a difficult proposition. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 28:1981–4
121. Senterre T, (2014). Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants scientific basis and practical guidelines*. Basel (Switzerland): Karger
122. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ, (2014). Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 10:875–84
123. Adamkin DH, Radmacher PG, (2014). Fortification of human milk in very low birth weight infants (VLBW<1500 g birth weight). *Clinics in Perinatology* 41:405–21

124. Ballard O, Morrow AL, (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America* 60:49–74
125. Neu J, (2015). Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 18:285–8
126. Sullivan S, Schanler RJ, KimJH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Chan GM, Blanco CL, Abrams S, Cotten CM, et al, (2010). An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *Pediatric Clinics of North America* 156:562–7.e1
127. Suresh K, (2011). An overview of randomization techniques: an unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences* 4:8–11
128. Prince A, Groh-Wargo S, (2013). Nutrition management for the promotion of growth in very low birth weight premature infants. *Nutrition in Clinical Practice* 28:659–68
129. Aceti A, Corvaglia L, Faldella G, (2014). Human milk banks: lights and shadows. *JNIM* 23: e030225
130. Stoltz Sjöström E, Ohlund I, Tornevi A, Domellof M, (2014). Intake and macronutrient content of human milk given to extremely preterm infants. *Journal of Human Lactation* 30:442–9
131. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, et al, (2013). Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *Journal of Pediatrics* 163:1592–5.e1
132. Silano M, Milani GP, Fattore G, Agostoni C, (2018). Donor human milk and risk of surgical necrotizing enterocolitis: A meta-analysis. *Clinical Nutrition* S0261-5614(18)30115-8
133. Quigley M, McGuire W, (2014). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews* 4:CD002971

134. Chowning R, Radmacher P, Lewis S, Serke L, Pettit N, Adamkin DH, (2016). A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. *Journal of Perinatology* 36:221–4
135. Innis S, (2012). Lipids for neonates. In: Polin R, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed. Amsterdam(Netherlands): Elsevier
136. Granot E, Ishay-Gigi K, Malaach L, Flidel-Rimon O, (2016). Is there a difference in breast milk fatty acid composition of mothers of preterm and term infants? *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29:832–5
137. Picaud JC, Rigo J, Normand S, Lapillonne A, Reygrobellet B, Claris O, Salle BL, (2001). Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 32:555–61
138. Penn AH, Altshuler AE, Small JW, Taylor SF, Dobkins KR, Schmid-Schonbein GW, (2012). Digested formula but not digested fresh human milk causes death of intestinal cells in vitro: implications for necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research* 72:560–7
139. Connor EE, Evock-Clover CM, Wall EH, Baldwin RL, Santin-Duran M, Elsasser TH, Bravo DM, (2016). Glucagon-like peptide 2 and its beneficial effects on gut function and health in production animals. *Domestic Animal Endocrinology* 56:S56–65
140. Kim JH, Chan G, Schanler R, Groh-Wargo S, Bloom B, Dimmit R, Williams L, Baggs G, Barrett-Reis B, (2015). Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 61:665–71
141. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA. et al, (2006). Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* 26:342–347
142. Vassiliadou E, (2018). Necrotizing enterocolitis. Complications. *Iatrika Analekta* 10: 470-473
143. Robinson JR, Rellinger E, Dupree H. et al, (2017). Surgical necrotizing enterocolitis. *Seminars in Perinatology* 41(1):70–79

144. Sola JE, Tepas JJ III, Koniaris LG, (2010). Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a metaanalysis. *Journal of Surgical Research* 161(1): 95-100
145. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, et al, (2001). Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: A multiinstitutional study. *Journal of Pediatric Surgery* 36(11):1.722-1.724
146. Clark RH, Gordon P, Walker WM. et al, (2012). Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* 32(3):199-204
147. Carter BM, (2007). Treatment outcomes of necrotizing enterocolitis for preterm infants. *Journal of Obstetric Gynecologic & Neonatal Nursing* 36:377-385
148. Lung FW, Shu BC, Chiang TL, Chen PF, Lin LL, (2009). Predictive validity of Bayley Scale in language development of children at 6-36 months. *Pediatric International* 51:666-669
149. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF. et al, (2005). Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 115:696-703
150. Stoll BJ, Hansen MI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B. et al, (2004). Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *Journal of the American Medical Association* 292:2357-2365
151. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Broyles RS, (2004). Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000g. *Journal of Perinatology* 24:534-540
152. Pironi L, (2016). Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 30(2):173–85
153. Ferri FF, (2014). *Ferri's Clinical Advisor 2015: 5 Books in 1*. Elsevier Health Sciences
154. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, et al, (2006). Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4:6

155. Mearin F, Lacy BE, Chang L, (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology* 150:1393–1407.e1395
156. Neu J, Walker WA, (2011). Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* 364:255–264
157. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Ziegler TR, Stoll BJ, Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, (2008). Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: Incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 122(3):e573-82
158. Wales PW, Christison-Lagay ER, (2010). Short bowel syndrome: Epidemiology and etiology. *Seminars in Pediatric Surgery* 19(1):3-9
159. DeLegge M, Alsolaiman MM, Barbour E, Bassas S, Siddiqi MF, Moore NM, (2007). Short bowel syndrome: Parenteral nutrition versus intestinal transplantation. where are we today? *Digestive Diseases and Sciences* 52(4):876-892
160. Buchman AL, (2006). Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 130(2-1):S5-S15
161. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A, (2004). Neonatal short bowel syndrome: Population-based estimates of incidence and mortality rates. *Journal of Pediatric Surgery* 39(5):690-695
162. Fullerton BS, Sparks EA, Hall AM, Duggan C, Jaksic T, Modi BP, (2016). Enteral autonomy, cirrhosis, and long term transplant-free survival in pediatric intestinal failure patients. *Journal of Pediatric Surgery* 51(1):96-100
163. DiBaise JK, Parrish CR, Thompson JS, (2016). *Short Bowel Syndrome: Practical Approach to Management*. CRC Press
164. Wales PW, de Silva N, Kim JM, Lecce L, Sandhu A, Moore AM, (2005). Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *Journal of Pediatric Surgery* 40:755–762
165. Soden JS, (2010). Clinical assessment of the child with intestinal failure. *Seminars in Pediatric Surgery* 19:10–19
166. Cole CR, Ziegler TR, (2007). Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Current Gastroenterology Reports* 9:456–462
167. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, Collier SB, Lo C, Duggan C, (2001). Nutritional and other postoperative management of

neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *Journal of Pediatrics* 139:27–33

168. Gutierrez IM, Kang KH, Jaksic T, (2011). Neonatal short bowel syndrome. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 16:157–163

169. Duro D, Kalish LA, Johnston P, Jaksic T, McCarthy M, Martin C, Dunn JC, Brandt M, Nobuhara KK, Sylvester KG, Moss RL, Duggan C, (2010). Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *Journal of pediatrics* 157:203–208

170. Finkel Y, Goulet O, (2008). Short Bowel Syndrome. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton, ON: BC Decker, Inc

171. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A, (2013). Short bowel syndrome in the NICU. *Clinics in Perinatology* 40(1):53-68

172. Wales PW, Christison-Lagay ER, (2010). Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Seminars in pediatric surgery* 19:3–9

173. Goulet O, Finkel Y, Kolacek S, Puntis J, (2018). Short bowel syndrome: Half a century of progress. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 66:S71–S76

174. Mangalat N, Teckman J, (2018). Pediatric Intestinal Failure Review. *Children* 5:100

175. Gosselin KB, Duggan C, (2014). Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *Journal of Pediatrics* 165:1085–1090

176. Duggan CP, Jaksic T, (2017). Pediatric intestinal failure. *New England Journal of Medicine* 377:666–675

177. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, Collier SB, Lo C, Duggan C, (2001). Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *Journal of Pediatrics* 139:27–33

178. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M, (2005). Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 147:43–49

179. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW, (2012). Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: A meta-analysis. *Pediatrics* 129: 318–329
180. Kumpf VJ, (2014). Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 38:38S–44S
181. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, Rhee S, Sudan D, Mercer D, Martinez JA, et al, (2012). Natural history of pediatric intestinal failure: Initial report from the pediatric intestinal failure consortium. *Journal of Pediatrics* 161:723–728
182. Dicken BJ, Sergi C, Rescorla FJ, Breckler F, Sigalet D, (2011). Medical management of motility disorders in patients with intestinal failure: A focus on necrotizing enterocolitis, gastroschisis, and intestinal atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 46:1618–1630
183. Gomez R, Fernandez S, Aspirot A, Punati J, Skaggs B, Mousa H, Di Lorenzo C, (2012). Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 54:780–784
184. Smith JM, Weaver T, Skeans MA, Horslen SP, Harper AM, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL, (2018). OPTN/SRTR 2016 annual data report: Intestine. *American Journal of Transplantation* 18(1):254–290
185. Kumar JA, Teckman JH, (2015). Controversies in the mechanism of total parenteral nutrition induced pathology. *Children* 2:358–370
186. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, Kuzma-O'Reilly B, Teitelbaum DH, (2005). Pediatric short bowel syndrome: Redefining predictors of success. *Annals of Surgery* 242:403–412
187. De Greef E, Mahler T, Janssen A, Cuypers H, Veereman-Wauters G, (2010). The Influence of Neocate in Paediatric Short Bowel Syndrome on PN Weaning. *Journal of Nutrition and Metabolism* 297575: 1-6
188. Isani MA, Delaplain PT, Grishin A, Ford HR, (2018). Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Current Opinion in Pediatrics* 30(3):417-423